

**PLASMACALCIUM UND SEINE FRAKTIONEN BEI
HERZCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN MIT
EXTRAKORPORALER ZIRKULATION**

MICHAEL KRÜGER - FRANKE

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0063

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Universität München

(Vorstand: Prof. Dr. K. Peter)

Plasmacalcium und seine Fraktionen bei Herz-
chirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler
Zirkulation

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Krüger-Franke
aus
München

München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. U. Finsterer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. H. Vogel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1987

Vorwort

Herrn Professor Dr.med. K.Peter danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die großzügige Bereitstellung der Mittel bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. U.Finsterer und Herrn Dr. med. H.Vogel für die Anregungen und die Betreuung der vorliegenden Arbeit, sowie für die tatkräftige Unterstützung bei der Planung und Ausführung .

Weiterhin danke ich den ärztlichen Mitarbeitern und den Anaesthesiestwestern des Instituts für die kollegiale Hilfe im Operationssaal.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich auch den Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler, Frau Petra Arnold und Frau Sigrid Schifferholz für ihre Hilfe bei der exakten Durchführung der Laboranalysen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Patienten und Methode</u>	2
2.1. Ablauf einer Operation mit HLM	2
2.2. Anästhesie	3
2.3. Patientenkollektiv	4
2.4. Probenentnahme und Messmethoden	6
2.5. Berechnungen und Darstellung der Befunde	7
3. <u>Ergebnisse</u>	8
3.1. Parameter der Dilution	8
3.1.1. Hämatokrit	8
3.1.2. Hämoglobinkonzentration	8
3.1.3. Gesamtplasmaproteinkonzentration	10
3.1.4. Hämatokrit, Hämoglobin und Gesamtplasmaprotein- konzentration in Prozent ihres Ausgangswerts	11
3.2. Konzentration der Plasmaproteinfraktionen	12
3.2.1. Albuminkonzentration	12
3.2.2. Alpha-1-Globulinkonzentration	13
3.2.3. Alpha-2-Globulinkonzentration	14
3.2.4. Beta-Globulinkonzentration	15
3.2.5. Gamma-Globulinkonzentration	16
3.2.6. Plasmaproteinfraktionen in Prozent ihres Ausgangswerts	17
3.3. Plasmakonzentration des Calciums und seiner Fraktionen	19
3.3.1. Gesamtcalcium im Plasma	19
3.3.2. Plasmakonzentration des ionisierten Calciums	20

3.3.3.	Prozentualer Anteil des ionisierten Calciums am Gesamtcalcium	22
3.3.4.	Plasmakonzentration des nicht ionisierten Calciums	23
3.4.	Plasmacitratkonzentration	24
3.5.	pH-Wert im Vollblut	25
3.6.	Körpertemperatur	26
3.7.	Harnproduktion und intraoperative renale Calciumausscheidung	27
4.	<u>Diskussion</u>	27
4.1.	Parameter der Dilution	27
4.2.	Plasmaproteinfractionen	30
4.2.1.	Einige Grundlagen aus der Physiologie	30
4.2.2.	Veränderungen der Plasmaproteine und deren Ursachen intra- und postoperativ	32
4.3.	Calcium	38
4.3.1.	Einige Grundlagen aus der Physiologie	38
4.3.2.	Gesamtcalcium und seine Fraktionen	40
4.3.3.	Ionisiertes Calcium und Citrat	45
4.3.4.	Ionisiertes Calcium, pH-Wert und Körper- temperatur	48
4.3.5.	Gesamtcalcium, ionisiertes Calcium, Heparin und Protamin	49
4.3.6.	Intraoperative renale Calciumexkretion	51
4.3.7.	Calciumsubstitution	51
5.	<u>Zusammenfassung</u>	54
6.	<u>Klinische Schlußfolgerungen</u>	55
	Anhang	
	Literatur	

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

HLM	Herz-Lungen-Maschine
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
KG	Körpergewicht
CPD	Citrat-Phosphat-Dextrose
ACD	Acid-Citrat-Dextrose
KHK	Koronare Herzerkrankung
ACB	Aortokoronarer Bypass
HK	Hämatokrit
Hb	Hämoglobin
GE	Gesamteiweiß
IZR	Intrazellulärraum
EZR	Extrazellulärraum
EZF	Extrazellulärflüssigkeit
KOD	Kolloidosmotischer Druck
RES	Retikuloendotheliales System
VLDL	Very low density lipoproteins
HDL	High density lipoproteins
LDL	low density lipoproteins
AMP	Adenosin-mono-phosphat

1. EINLEITUNG

Die Bedeutung des Calciums als Baustein des menschlichen Organismus ist seit langem bekannt. Erstmals wurde es 1808 als chemisches Element von Davy (108) beschrieben. Ringer (89) wies 1883 als erster darauf hin, daß eine optimale Konzentration des Calciums im Blut entscheidend für die Funktion des Herzens ist. Die Dialyseuntersuchungen von Rona und Takahashi (91) 1911 zeigten, daß das Calcium im Blut in zwei Fraktionen, in gebundener und freier Form vorliegt. Mc Lean und Hastings (66) bewiesen 1935 durch ihre Experimente am isolierten Froschherz, daß nur der freie ionisierte Teil des Calciums die Kontraktibilität des Herzens beeinflussen kann.

Moore (69) hat 1970 mit seiner Untersuchung über die Fraktionen des Gesamtcalciums an gesunden Probanden gezeigt, daß zwischen dem eiweißgebundenen Calcium (30 - 55%), dem komplexgebundenen Calcium (5 - 15%) und dem ionisierten Calcium (30 - 65%) ein dynamisches Gleichgewicht besteht, das von einer Vielzahl von Faktoren abhängig ist. Ein ähnliches Ergebnis brachte auch die vergleichende Studie von Drop und Fuchs (21) 1978, die in zwei Kollektiven gesunder Probanden in den USA und der BRD unter physiologischen Bedingungen eine nur sehr geringe Variationsbreite des ionisierten Calciums fanden.

Calcium ist in vielfältiger Weise an zellulären und extrazellulären Funktionen beteiligt, so z.B. an der Nervenleitung, der neuromuskulären Übertragung, der Kontraktion von Skelett- und Herzmuskel und der Blutgerinnung. Deshalb ist die Calciumhomöostase, die durch einen komplexen Regelkreis mit Parathormon (PTH), Calcitonin, Vitamin D und deren "Erfolgsorganen" Knochen, Nieren und Darmschleimhaut unterhalten wird, von großer klinischer Relevanz.

Störungen dieser Homöostase können einerseits durch Veränderung der Hormonproduktion von PTH, Calcitonin oder Vitamin D und durch primäre Erkrankungen des Knochens, der Niere und der Darmschleimhaut, andererseits aber auch durch Verschiebungen im dynamischen Gleichgewicht der drei Calciumfraktionen, wie z.B. bei einer Hyperventilationstetanie, entstehen.

Besondere Bedeutung kommt dem Calciumspiegel - und nach den Untersuchungen von Mc Lean und Hastings (66) vor allem der ionisierten Fraktion - unter den Extremlastungen einer Herzoperation mit extrakorporaler Zirkulation zu. Eine Vielzahl von Untersuchungen (3,8,12,15,17,18,21,38,39,67,68) über den Calciumspiegel und seine Einflußgrößen während Operationen mit Herz-Lungenmaschine (HLM) kamen zwar zu verschiedenen Ergebnissen, forderten jedoch als Konsequenz ihrer Studien alle ein enges "Monitoring" des ionisierten Calciums intra- und postoperativ.

Ein Problem jedes herzchirurgischen Eingriffs mit EKZ besteht in der Vorfüllung der HLM mit Flüssigkeit. Der Verlauf des Plasma-calciums und seiner Fraktionen intra- und postoperativ ist u.a. abhängig von der Art der Vorfüllung der HLM (3,8,15,31), wofür mehrere Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

In unserer Untersuchung wurden zwei in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern gebräuchliche Vorfüllösungen verglichen. In einer Gruppe war die HLM mit einer rein kristalloiden Lösung (Gruppe A), in der anderen Gruppe mit einer kristalloiden Lösung und Blut (Gruppe B) gefüllt.

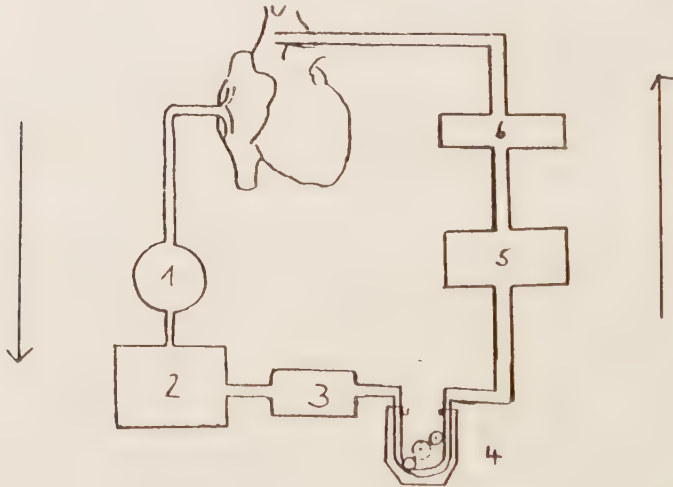


Die vorliegende Arbeit hat nun die Aufgabe, den Verlauf des Plasmacalciums und seiner Fraktionen während und nach Herzoperationen mit EKZ in Abhängigkeit von der Vorfüllung der HLM zu untersuchen, die verschiedenen Einflußgrößen aufzuzeigen, Ursachen für die Veränderungen zu ergründen und therapeutische Konsequenzen aus den Ergebnissen zu ziehen.

2. Patienten und Methode

2.1. Ablauf einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine

Das Prinzip einer extrakorporalen Zirkulation mit HLM besteht in einer temporären Ausschaltung der Funktionen von Herz und Lunge. Schematisch gesehen enthält eine HLM ein venöses Einflußteil mit Reservoir, einen Oxygenator, einen Wärmeaustauscher zur Regulation von Blut- und Körpertemperatur und ein arterielles Ausflußteil, in dem sich ein Entschäumer mit Filter befindet. Zwischen venösem und arteriellem Teil liegt als "Antriebssystem" die Rollerpumpe. (Abbildung 1)



Herz-Lungen-Maschine

1. Reservoir
2. Oxygenator
3. Wärmeaustauscher
4. Rollerpumpe
5. Entschäumer
6. Filter

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer HLM. Die Pfeile deuten die Fließrichtung des Blutes an.

In unserer Untersuchung wurde ein BOS 10 Bläschenoxygenator der Firma Bentley mit einem Vorfüllvolumen von 2600 ml verwendet. Grundsätzlich kann diese Vorfüllung zum einen mit kristallinen oder kolloidalen Blutersatzmitteln und zum anderen mit Blut und diesen beiden Blutersatzlösungen erfolgen. Durch dieses Vorfüllvolumen wird zwar die zirkulierende Blutmenge um 2600 ml vermehrt, da aber die HLM an den Körperkreislauf des Patienten angeschlossen bleibt, wird auch die Kapazität des Systems entsprechend dem Volumen der HLM erhöht.

Zur systemischen Heparinisierung erhielten alle Patienten 15 Minuten vor der Kanülierung von Aorta und rechtem Vorhof 375 IE Heparin/kg Körpergewicht. In unserer Untersuchung betrug die durchschnittliche Körpertemperatur während der EKZ 32 Grad Celsius. Diese systemische Hypothermie hatte das Ziel, den Sauerstoffverbrauch des Organismus während der EKZ möglichst gering zu halten. Nach dem Übergehen auf die extrakorporale Zirkulation wurde für den eigentlichen operativen Eingriff am Herzen die Aorta proximal der arteriellen Kanüle abgeklemmt und somit das Herz von der Blutzirkulation ausgeschlossen. Die sogenannte Aortenabklemzeit, die der intraoperativen Ischämiezeit des Herzens entspricht, sollte - wie die ganze EKZ - so kurz wie möglich gehalten werden. Während dieser Zeit wurde auf drei verschiedenen Wegen versucht, den Energie- und Sauerstoffbedarf des ischämischen Herzmuskels möglichst gering zu halten. (30,41,61,93,94) Hierzu zählte zunächst die bereits erwähnte systemische Hypothermie durch den Wärmeaustauscher in der HLM. Zusätzlich wurde das Herz mit gekühlter, kardioplegischer Lösung perfundiert (55) und mit gekühlter Kochsalzlösung, die extern in den Herzbeutel eingefüllt wurde, im hypothermen Zustand gehalten. Auf diese Weise wurde die Toleranzzeit des Herzens gegenüber der kompletten Unterbrechung der Koronarzirkulation verlängert und operationstechnisch ein blutleeres, unerregbares Myokard geschaffen. In unserer Studie verwendeten wir 7 ml/kg Körpergewicht Kardioplegielösung nach Kirklin (Tabelle 1). Diese Lösung erzeugt durch eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration eine Dauerdepolarisation der Herzmuskelzellen und somit eine Asystolie des Herzens (26). Nachdem der Eingriff am Herzen beendet war, wurde nach Entlüften der Herzhöhlen und der Aorta die Aortenklemme geöffnet und das Herz reperfundiert. Gleichzeitig wurde der Organismus durch Erhöhung der Temperatur im Wärmeaustauscher wieder erwärmt. Nach ca. 15 Minuten Reperfusionzeit nahm das Herz seine Tätigkeit meist spontan wieder auf. Danach wurden Aorta und rechter Vorhof dekanüliert und die Kanülierungsstellen übernäht. Nach Antagonisieren des zirkulierenden Heparins mit Protaminsulfat folgte eine sorgfältige Blutstillung und der schichtweise Thoraxverschluß.

2.2. Anästhesie

Alle Patienten erhielten als Prämedikation am Vorabend der Operation eine Tablette Mogadan und 10 mg Tranxilium per os, am Operationstag ca. 1 Stunde vor Narkoseeinleitung 10 mg Morphin und 1 mg Rohypnol intramuskulär.

In Lokalanästhesie wurde zunächst ein peripher-venöser Zugang sowie eine arterielle Kanüle in die A. radialis zur direkten Blutdruckmessung eingebracht. Danach erfolgte die Narkoseeinleitung mit 0,2 mg/kg Körpergewicht Etomidate i.v., 0,07 mg/kg Körperge-

wicht Fentanyl i.v. und 0,1 mg/kg Körpergewicht Pancuronium i.v. Nach der orotrachealen Intubation wurde bei allen Patienten ein zentralvenöser Katheter über die Vena jugularis interna eingeführt. Die Patienten waren mit einem Gemisch von Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 1:1 beatmet. Diesem Gemisch waren je nach Bedarf zwischen 0,5 und 1,5 Vol% Enflurane beigesetzt. Zur Sternotomie erhielten alle Patienten nochmals 0,07 mg/kg Körpergewicht Fentanyl i.v. und zur Sedierung während der EKZ 0,015 mg/kg Körpergewicht Rohypnol i.v..

Bis zum Beginn der EKZ wurden nach der Gabe von 20 ml monovalentem Dextran-Hapten (Promit) intravenös 7 ml/kg KG Dextran 60 (Macrodex) infundiert. Darüberhinaus erhielten alle Patienten bis zum Beginn der EKZ noch 500 ml Vollelektrolytlösung. Kurz vor der Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofs wurden dann alle Patienten antikoaguliert. Als Repetitionsdosis bekamen alle Patienten nach jeweils 60 Minuten EKZ 1/3 der Initialdosis. Nach Beendigung der EKZ erhielten die Patienten zur Volumensubstitution das aus der HLM abgefüllte Blut. (1090 ± 600 ml) Zusätzlich wurde den Patienten Vollblut gegeben, zum Teil als Eigenblut (CPD-Blut, 4 Patienten mit 532 ± 151 ml), das ihnen präoperativ entnommen worden war, zum Teil auch als Fremdblut (ACD-Blut, 14 Patienten mit 700 ± 368 ml). (Tabelle 2) Zur Diuresesteigerung nach Ende der EKZ bekamen alle Patienten 10 mg Furosemid i.v.. Gleichzeitig wurde nach der Dekanülierung das zirkulierende Heparin mit Protaminsulfat antagonisiert. (5,75 mg/kg KG als Kurzinfusion über 15 Minuten). Nach Beendigung der Operation kamen alle Patienten in intubiertem und beatmeten Zustand auf die herzchirurgische Intensivstation.

2.3. Patienten

Unsere Untersuchungen wurden an insgesamt 18 Patienten (13 männlich, 5 weiblich) vorgenommen, die ein Durchschnittsalter von 57,1 Jahren (38 bis 67 Jahre), ein durchschnittliches Körpergewicht von 74,1 kg und eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,83 m^2 nach dem Du Bois-Nomogramm aufwiesen. 14 Patienten litten an einer koronaren Herzerkrankung, davon hatten 4 Patienten bereits einen Herzinfarkt gehabt, 2 Patienten hatten eine Aortenklappenstenose, 1 Patient eine Mitralklappenstenose und 1 Patient ein Aneurysma dissecans der Aorta ascendens.

Als Risikofaktoren fanden sich bei diesen Patienten 5 mal ein Nikotinabusus, 4 mal eine arterielle Hypertonie, 3 mal eine Adipositas, 2 mal ein Diabetes mellitus und 1 mal eine Hyperlipidämie.

Die 14 Patienten mit KHK erhielten einen aortokoronaren Bypass, beiden Patienten mit Aortenklappenstenose wurde die Aortenklappe ersetzt, die stenosierte Mitralklappe wurde mit einer Kommissurotomie und das Aortenaneurysma mit einem Interponat versorgt. Ausschlusskriterien für unsere Untersuchung waren eine Auswurf-fraction unter 50 % sowie ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) größer 14 mmHg. (Normbereich 4-12 mmHg) Viele vergleichbare Untersuchungen über das Plasmacalcium und seine Fraktionen unter den Bedingungen einer Operation mit HLM (1,3,8,14,15,17,18,19,35,39,67,68,71,108,112) wiesen ähnlich strukturierte Kollektive bezüglich der Zahl und des Alters der Patienten sowie der Art des herzchirurgischen Eingriffs auf. Eine Einteilung der Patienten in 2 Gruppen mit verschiedenen Füllungen

der Herz-Lungen-Maschinen wurde aber bisher noch nicht beschrieben. In der Gruppe A in unserer Studie wurde die HLM nur mit Blutersatzlösungen, in der Gruppe B dagegen mit Blutersatzlösungen und 500 ml Blut gefüllt (Siehe unten). Die Einteilung der Patienten in diese beiden Gruppen erfolgte abwechselnd und nach klinischen Gesichtspunkten durch den verantwortlichen Operateur. In die Gruppe B wurden Patienten mit einer absehbar längeren und damit schwereren Operation eingeteilt.

	Gruppe A	Gruppe B
<u>Patienten</u>	9 (6 männlich, 3 weiblich)	9 (7 männlich, 2 weiblich)
Alter (in Jahren)	58,2 (45-67)	56,0 (38-66)
Körpergewicht (kg)	71,3	76,9
Körperoberfläche (qm)	1,76	1,89
<u>Erkrankungen</u>		
KHK	7	7
davon Z.n. Infarkt	2	2
Aortenklappenstenose	1	1
Mitralklappenstenose	1	-
Aortenaneurysma	-	1
<u>Risikofaktoren</u>		
Nikotinabusus	3	2
Hypertonus	2	2
Adipositas	1	2
Diabetes mellitus	1	1
Hyperlipidämie	-	1
<u>Operationen</u>		
ACB	7	7
Aortenklappenersatz	1	1
Mitralkommissurotomie	1	-
Aneurysmaresektion	-	1
EKZ-Dauer (in Min.)	66,2 ± 32,7	95,8 ± 42,5
Operationsdauer (in Min.)	198 ± 46	231 ± 77
<u>HLM-Füllung</u>		
5% Glucose	2000 ml	1500 ml
0,9% NaCl	500 ml	500 ml
8,4% Bicarbonat	100 ml	100 ml
ACD-Blut	-	500 ml
pH-Wert	8,3	7,4
Ionisiertes Ca	0,00 mmol	0,00 mmol
Gesamtcalcium	0,05 mmol	0,57 mmol

Aus dieser Gegenüberstellung der Daten beider Gruppen kann man erkennen, daß sie trotz der - statistisch nicht signifikanten - Unterschiede in EKZ - und Operationsdauer gut vergleichbar sind. Eine zufällige Zuordnung der Patienten zu den beiden Gruppen erschien uns aus ethischen Überlegungen nicht durchführbar. Eine gesonderte Einwilligung der Patienten zu unseren Untersuchungen wurde nicht eingeholt. Wir hielten dies nicht für notwendig, da beide Patientengruppen mit zwei Standardverfahren der Herzchirurgischen Klinik im Klinikum Großhadern behandelt wurden. Wegen unserer Untersuchung war keine Änderung der üblichen klinischen Verfahrensweisen nötig und es ergab sich somit auch keine zusätzliche Gefährdung der Patienten.

2.4. Probenentnahme und Meßmethoden

Es wurde zu folgenden Zeitpunkten Blut aus einem zentralvenösen und aus einem peripheren arteriellen Katheter entnommen:

1	Kontrollwert vor Narkoseeinleitung
2	Nach Narkoseeinleitung
3	Vor systemischer Heparinisierung
4	Nach Heparinisierung und vor Beginn EKZ
5a	5 Minuten nach Beginn EKZ
5b	30 Minuten nach Beginn EKZ
5c	5 Minuten nach Öffnen der Aortenklammer
5d	60 Minuten nach Beginn EKZ
6	15 Minuten nach Ende EKZ
7	30 Minuten nach Ende EKZ und nach Protamin
8	120 Minuten nach OP-Ende
9	24 Stunden nach OP-Ende

Der präoperative Kontrollwert wurde unmittelbar vor der Narkoseeinleitung abgenommen, um die eventuell vorhandenen Einflüsse der Prämedikation, der psychischen Stresssituation und der Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz präoperativ zu erfassen. Der zweite Wert, der durchschnittlich 10 Minuten nach dem Kontrollwert abgenommen wurde, zeigte die Wirkung der Narkoseeinleitung in Zusammenhang mit einer milden Hämodilution durch Dextran 60 auf die untersuchten Parameter.

Aufgrund sehr widersprüchlicher Arbeiten zum Thema ionisiertes Calcium und Heparin (9,12,17,104) haben wir versucht durch die Entnahme von Blutproben 5 Minuten vor und nach systemischer Heparinisierung die Auswirkungen von 375 IE Heparin/kg KG i.v. auf den Plasmaspiegel des ionisierten Calciums zu untersuchen. Die Abnahmezeitpunkte 5a - 5d sollten den Zeitraum der EKZ so eng als möglich überwachen und den Effekt der akut einsetzenden Hämodilution zu Beginn der EKZ aufzeigen. Wir hatten ursprünglich noch Abnahmezeitpunkte 90 und 120 Minuten nach Beginn der EKZ in unser Versuchsprotokoll aufgenommen. Da jedoch in beiden Gruppen nur jeweils 3 Patienten den Zeitpunkt 90 Minuten nach Beginn der EKZ und nur jeweils 1 Patient den 120 Minuten nach Beginn EKZ erreichten, haben wir diese beiden Abnahmezeitpunkte wegen des zu geringen Stichprobenumfangs nicht in unsere Berechnungen miteinbezogen.

Ebenso wie dem Heparin wird auch dem Protaminsulfat ein Einfluß auf die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums zugesprochen. (50) Aus diesem Grund haben wir unmittelbar vor und nach der Protamingabe, die als Kurzinfusion über 15 Minuten erfolgte,

Messzeitpunkte festgelegt. Die weiteren Abnahmezeitpunkte 120 Minuten und 24 Stunden postoperativ sollten zeigen, inwieweit die untersuchten Parameter wieder den Normbereich bzw. den präoperativen Ausgangswert erreicht haben. Es wurde zu jedem Abnahmezeitpunkt zentralvenöses Blut zur Bestimmung von Hämatokrit (Hk), Hämoglobin (Hb), Gesamteiweiß (GE), Gesamtcalcium und Citrat, sowie arterielles Blut zur Bestimmung von ionisiertem Calcium und pH-Wert entnommen. Direkt nach der Narkoseeinleitung wurde ein Blasendauerkatheter gelegt und die dabei abgelassene Harnmenge verworfen. Aus der von der Narkoseeinleitung bis zum Operationsende produzierten Urinmenge wurden am Ende der Operation 10 ml zur Bestimmung der Gesamtcalciumkonzentration entnommen.

Folgende Messungen wurden im einzelnen durchgeführt:

- a, Gesamtcalciumkonzentration im Plasma und im Urin
Atomabsorption, Atomabsorptions-Spektrophotometer 323, Firma Perkin-Elmer
- b, Ionisiertes Calcium und pH-Wert im Vollblut
Ionenselektive Elektrode, ICA 1, Firma Radiometer.
Dieses Gerät mißt neben der Plasmakonzentration des ionisierten Calciums auch den pH-Wert bei 37 Grad C und hat die Probleme, die früher bei der Bestimmung des ionisierten Calciums durch die Membranverunreinigungen mit Proteinen, durch die Ungenauigkeit der Meßelektroden und durch Schwankungen im Hämatokrit der Probe auftraten, beseitigt. (7,9,60,97)
- c, Citratkonzentration im Plasma
Citrat-Lyase Methode, Firma Böhringer, Mannheim
- d, Hämoglobin
Zyanhämoglobin-Methode Fotometer Eppendorf, PCP 121
- e, Hämatokrit
Mikrohämatokritmethode
- f, Plasmaproteinkonzentration
Biuret-Methode, Firma Böhringer, Photometer Eppendorf PCP 121. Um eine eventuelle Verfälschung der Gesamtplasmaeiweißkonzentration durch Dextrane (2,70) zu verhindern, wurde das von Gregor (36) beschriebene Biuret-reagenz verwendet.
- g, Elektrophorese der Plasmaproteine
Pherostat 273, Firma IL
- h, Körpertemperatur
Rektale Temperatursonde, Firma Yellow Springs Instruments Co., USA

2.5. Berechnungen und Darstellung der Befunde

Das nicht ionisierte Calcium wurde als Differenz aus Gesamtcalciumkonzentration und Plasmakonzentration des ionisierten Calciums zum jeweiligen Zeitpunkt angegeben.

Die Harnproduktion(HP) errechnete sich aus:

$$HP = \frac{\text{intraoperatives Harnvolumen}}{\text{Operationsdauer}} \quad (\text{ml/min})$$

Die Exkretion berechneten wir wie allgemein üblich als Produkt aus Harnkonzentration eines Stoffes und dem intraoperativ produzierten Harnvolumen.

Statistisch wurden die Gruppen A (HLM ohne Blut) und B (HLM mit Blut) zu den sich jeweils entsprechenden Zeitpunkten unter Verwendung des t-Tests für unverbundene Stichproben verglichen. Als obere Grenze des Signifikanzniveaus setzten wir 2p kleiner 0,05 fest.

Die Graphiken sind Gruppendarstellungen der Gruppen A und B und zeigen die gemessenen Parameter auf der Ordinate gegen die Abnahmezeitpunkte auf der Abszisse. Für alle Graphiken wurden nur Mittelwerte verwendet, die Standardabweichungen zeichneten wir wegen der Übersichtlichkeit der Darstellungen nicht ein. Sie sind jedoch im Anhang in den Ergebnistabellen angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Parameter der Dilution

3.1.1. Hämatokrit

Wie aus Abbildung 2 und Tabelle 3 im Anhang ersichtlich fällt der Hämatokrit (Normbereich Männer 42-52 %, Frauen 37-47 %) in beiden Patientenkollektiven vom präoperativen Kontrollwert ($40,8 \pm 4,4\%$ in Gruppe A, $40,1 \pm 2,7\%$ in Gruppe B) bis zum Beginn der EKZ deutlich ab. Dieser Hämatokritabfall in der Vorbypassperiode beruht auf der Hämodilution durch 500 ml Dextran und 500 ml Vollelektrolytlösung bei nur geringem operativen Blutverlust.

5 Minuten nach Beginn der EKZ sinkt der Hk auf $21,8 \pm 4,1\%$ in Gruppe A und $24,8 \pm 3,7\%$ in Gruppe B ab. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen beruht auf den unterschiedlichen HLM-Füllungen und ist statistisch nicht signifikant.

Der Wiederanstieg des Hämatokrits während und nach der EKZ verläuft in beiden Kollektiven gleichsinnig, 24 Stunden postoperativ liegen die Hk-Werte in beiden Gruppen immer noch unter den präoperativen Kontrollwerten.

3.1.2. Hämoglobinkonzentration

Die präoperativen Kontrollwerte der Hämoglobinkonzentration liegen bei $13,5 \pm 1,5 \text{ g\%}$ in Gruppe A und bei $13,1 \pm 1,0 \text{ g\%}$ in Gruppe B. (Normbereich Männer 13-17 g%, Frauen 12-16 g%) In der Vorbypassperiode fällt die Hämoglobinkonzentration wie in Abbildung 3 und Tabelle 4 im Anhang zu sehen ist, parallel zum Hämatokrit ab und sinkt 5 Minuten nach Beginn der EKZ nochmals auf $6,9 \pm 1,3 \text{ g\%}$ in Gruppe A und $7,6 \pm 1,2 \text{ g\%}$ in Gruppe B. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant. 24 Stunden postoperativ liegen dann die Hämoglobinwerte in beiden Gruppen über denen am Ende der Vorbypassperiode, die präoperativen Ausgangswerte sind jedoch noch nicht ganz erreicht. (Gruppe A $12,2 \pm 0,8 \text{ g\%}$, Gruppe B $12,2 \pm 1,7 \text{ g\%}$)

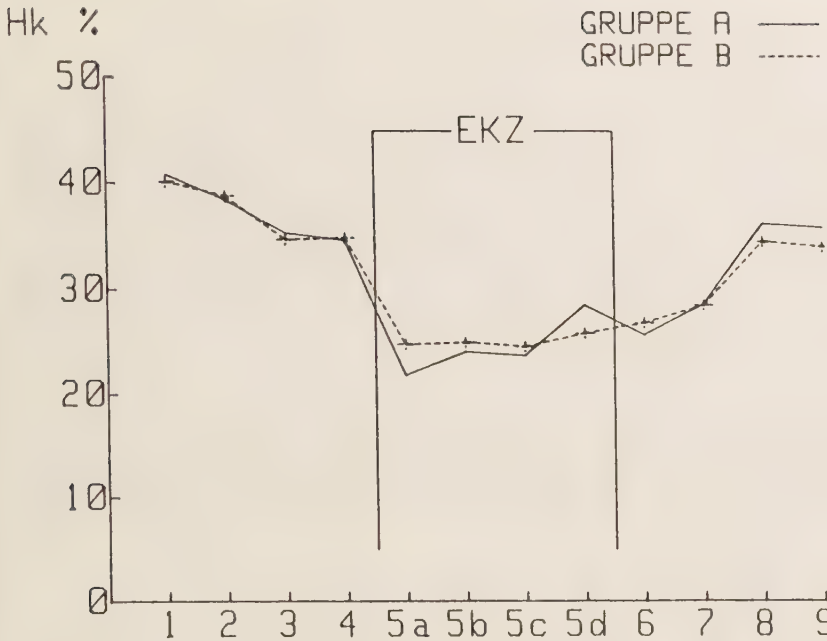


Abbildung 2: Verlauf des Hk in % in den Gruppen A und B

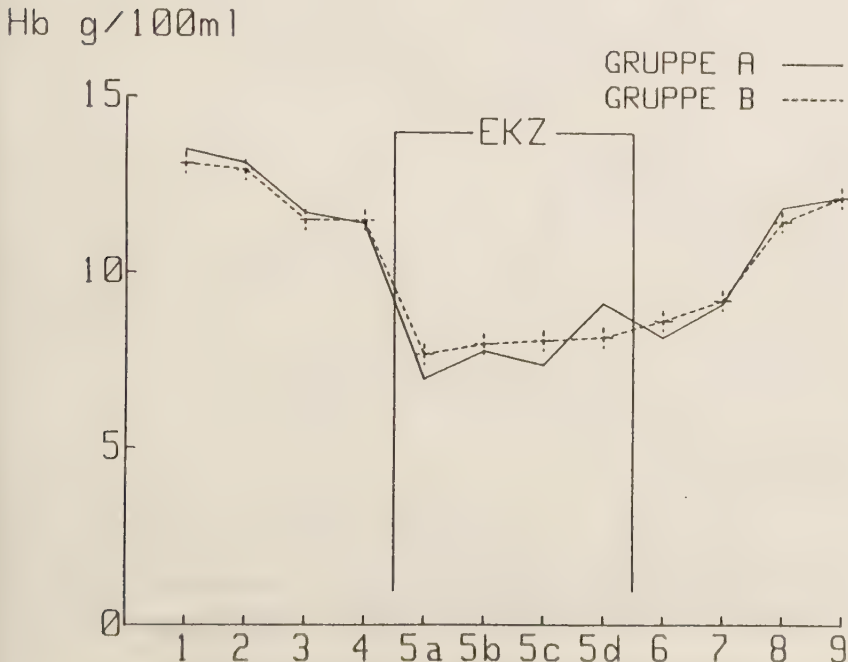


Abbildung 3: Verlauf der Hämoglobinkonzentration in g/100ml in den Gruppen A und B.

3.1.3. Gesamtplasmaproteinkonzentration

Ein weiterer wichtiger Parameter der Dilution ist die Gesamteiweißkonzentration im Plasma, deren Normbereich 6,2 - 8,0 g/100 ml beträgt. Wie die Abbildung 4 und die Tabelle 5 im Anhang zeigen, haben beide Gruppen nahezu den gleichen präoperativen Ausgangswert ($6,44 \pm 0,7$ g/100 ml in Gruppe A und $6,36 \pm 0,6$ g/100 ml in Gruppe B). Durch die Hämodilution und den geringen operativen Blutverlust fällt das Gesamteiweiß im Plasma bis zum Beginn der EKZ in beiden Kollektiven gleichsinnig zu Hk und Hb ab.

5 Minuten nach Beginn der EKZ liegt in beiden Gruppen das Minimum der Gesamteiweißkonzentration im Plasma, in Gruppe A ist mit nur $2,84 \pm 0,4$ g/100 ml weniger als die Hälfte der präoperativen Konzentration nachweisbar, in Gruppe B mit $3,35 \pm 0,9$ g/100 ml noch 52,7% des präoperativen Ausgangswerts. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind zu keinem Abnahmezeitpunkt statistisch signifikant.

24 Stunden postoperativ sind die Werte für die Gesamteiweißkonzentration im Plasma in beiden Kollektiven höher als vor Beginn der EKZ aber immer noch geringer als präoperativ. Die Gesamtplasmaproteinkonzentration liegt somit intra- und postoperativ während des gesamten Überwachungszeitraumes unterhalb des Normbereichs (Siehe oben).

GE g/100ml

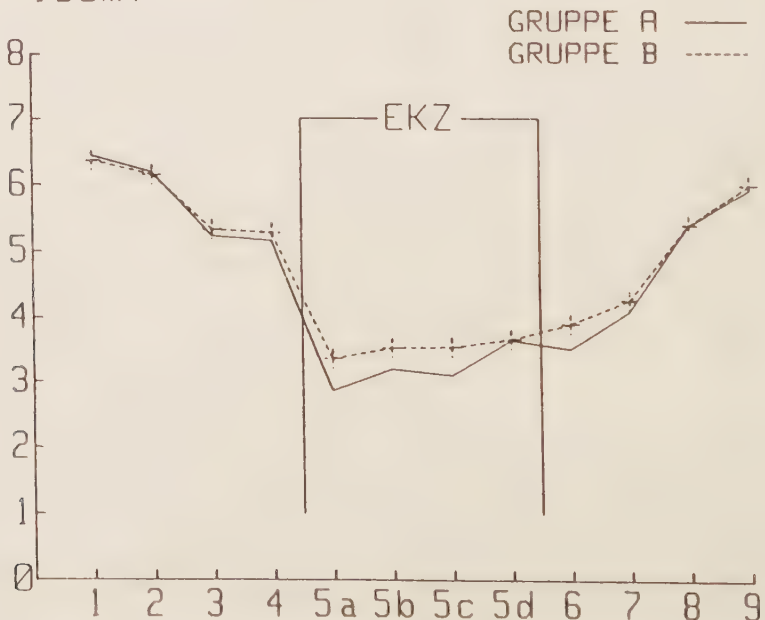


Abbildung 4: Verlauf der Gesamtplasmaeiweißkonzentration in g/100 ml in den Gruppen A und B.

3.1.4. Hämatokrit, Hämoglobin und Gesamtplasma­proteinkonzentration in Prozent ihres Ausgangswerts

Die Abbildungen 5 und 6 und die Tabelle 6 im Anhang zeigen sehr deutlich wie gleichsinnig sich die 3 Parameter der Dilution in beiden Gruppen verhalten und wie ausgeprägt auch der prozentuale Abfall zu Beginn der EKZ ist. In Gruppe A ist dieser Abfall stärker ausgeprägt als in Gruppe B, die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Auffällig ist noch der gleichsinnige Abfall aller 3 Parameter in Gruppe A 15 Minuten nach Ende der EKZ, der in Gruppe B nicht angetroffen wird. Auch dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.

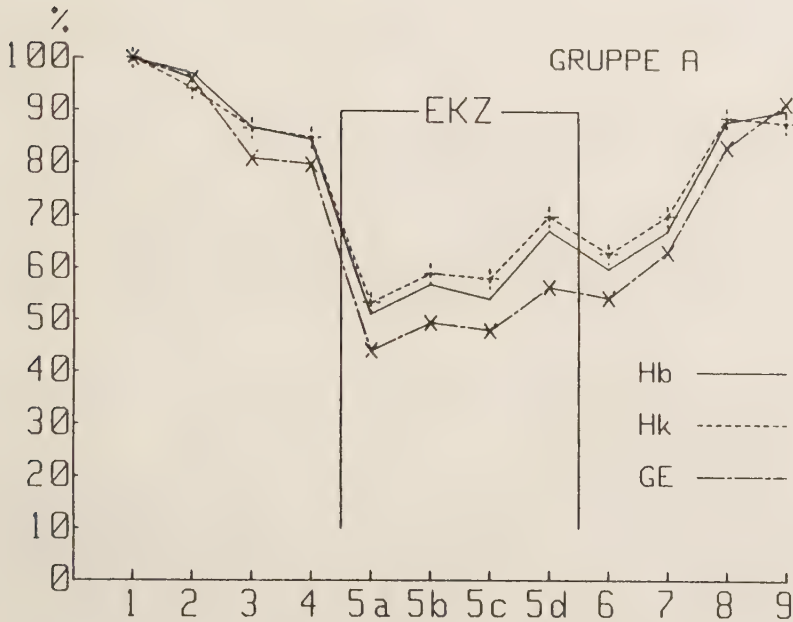


Abbildung 5: Verlauf des Hämatokrit, der Hämoglobinkonzentration und der Gesamtplasma­proteinkonzentration in Prozent ihres Ausgangswertes in der Gruppe A.

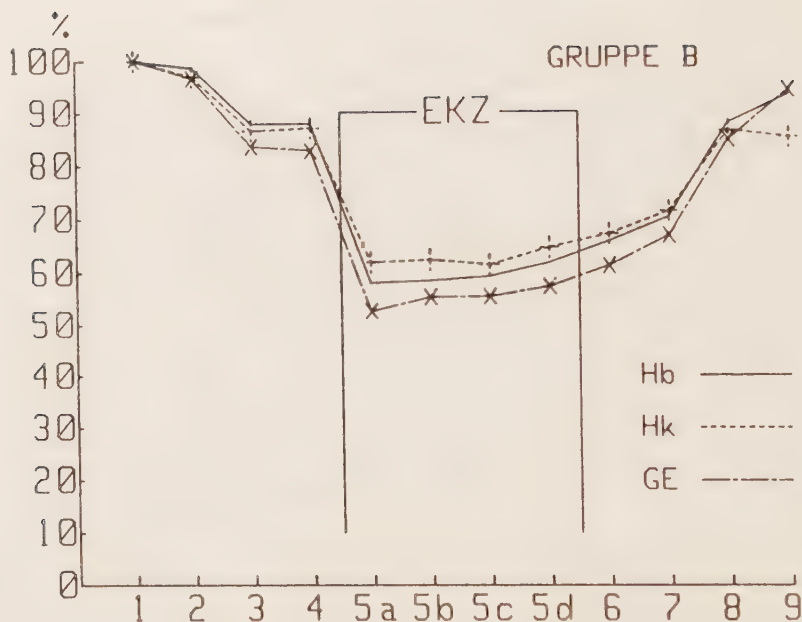


Abbildung 6: Verlauf des Hämatokrit, der Hämoglobinkonzentration und der Gesamtplasma-proteinkonzentration in Prozent ihres Ausgangswerts in der Gruppe B.

3.2. Konzentration der Proteinfractionen im Plasma

3.2.1. Albuminkonzentration

Die präoperativen Kontrollwerte von $4,28 \pm 0,57$ g/100 ml in Gruppe A und $4,11 \pm 0,39$ g/100 ml in Gruppe B entsprechen nach Tabelle 7 im Anhang 66,4 % bzw. 64,6 % der jeweiligen Gesamtplasma-eiweißkonzentration. Die Abbildung 7 zeigt den Verlauf der Plasmaalbuminkonzentration (Normbereich 3,7–5,2 g/100 ml) in den beiden Kollektiven.

5 Minuten nach Beginn der EKZ ist die Plasmaalbuminkonzentration in Gruppe A mit $1,83 \pm 0,19$ g/100 ml um 58,1 % unter dem Kontrollwert, in Gruppe B mit $2,09 \pm 0,47$ g/100 ml um 49,3 % unter dem Ausgangswert.

24 Stunden postoperativ hat die Albuminkonzentration im Plasma in beiden Gruppen die Werte vor Beginn der EKZ übertroffen und erreicht fast wieder das präoperative Niveau. ($4,15 \pm 0,28$ g/100 ml in der Gruppe A und $4,10 \pm 0,30$ g/100 ml in der Gruppe B) Der relative Anteil des Albumins am Gesamtplasma-protein ist 24 Stunden nach Ende der Operation in beiden Kollektiven höher als präoperativ. (Gruppe A: 70,2 %; Gruppe B: 68,6 %)

Albumin g/100ml

GRUPPE A —

GRUPPE B - - -

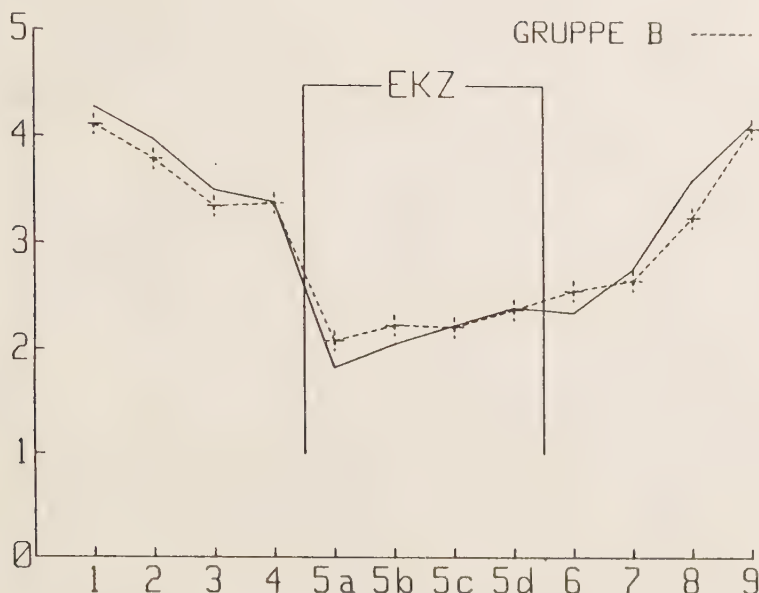


Abbildung 7: Verlauf der Plasmaalbuminkonzentration in g/100 ml in den Gruppen A und B.

3.2.2. Alpha-1-Globulinkonzentration

Die Abbildung 8 und die Tabelle 8 im Anhang zeigen, daß die alpha-1-Globulinkonzentration im Plasma (Normbereich 0,1-0,4 g/100 ml) nach der systemischen Heparinisierung in beiden Gruppen einen deutlichen Anstieg hat. Dieser Anstieg ist allerdings statistisch nicht signifikant.

5 Minuten nach Beginn der EKZ haben die alpha-1-Globuline in der Gruppe A mit $0,07 \pm 0,04$ g/100 ml ihr Minimum, das sie in Gruppe B wegen der 500 ml ACD-Blut in der HLM-Füllung nach kontinuierlichem Abfall während der EKZ erst 15 Minuten nach Ende der EKZ erreichen. ($0,09 \pm 0,05$ g/100 ml)

Die alpha-1-Globulinkonzentration im Plasma liegt 24 Stunden postoperativ mit $0,19 \pm 0,04$ g/100 ml in Gruppe A und $0,23 \pm 0,08$ g/100 ml in Gruppe B in beiden Kollektiven gering über den Ausgangswerten vor Narkoseeinleitung. Es treten zu keinem Abnahmzeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Die alpha-1-Globuline sind die einzige Proteinfraction, die postoperativ in beiden Kollektiven sowohl eine höhere Plasmakonzentration (Tabelle 8 im Anhang) als auch einen höheren prozentualen Anteil am Gesamtplasmaeiweiß aufweist als vor der Narkoseeinleitung.

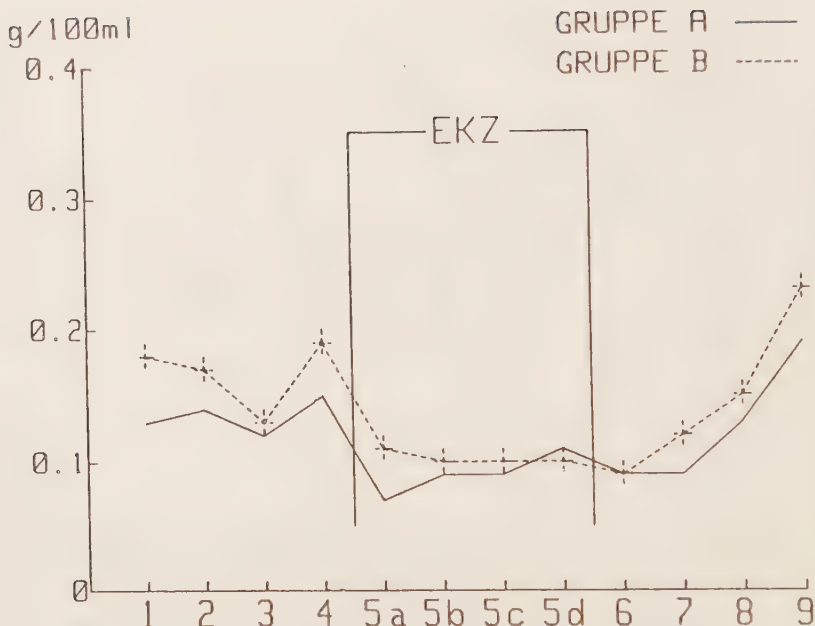


Abbildung 8: Verlauf der alpha-1-Globulinkonzentration im Plasma in g/100 ml in den Gruppen A und B.

3.2.3. Alpha-2-Globulinkonzentration

Der präoperative Ausgangswert der alpha-2-Globulinkonzentration im Plasma (Normbereich 0,5-1,0 g/100 ml) beträgt - wie aus Abbildung 9 und Tabelle 9 im Anhang ersichtlich - in Gruppe A $0,44 \pm 0,12$ g/100 ml (= 6,8 % der Gesamtplasmaproteinkonzentration) und in Gruppe B $0,47 \pm 0,08$ g/100 ml (= 7,5 % der Gesamtplasmaproteinkonzentration).

In beiden Kollektiven liegt das Minimum der alpha-2-Globulinkonzentration mit $0,15 \pm 0,05$ g/100ml in Gruppe A und $0,24 \pm 0,11$ g/100 ml in Gruppe B 5 Minuten nach Beginn der EKZ, was durch die HLM-Füllung und die konsekutive Hämodilution erklärbar ist. 24 Stunden nach Operationsende ist die alpha-2-Globulinkonzentration im Plasma in Gruppe A ($0,27 \pm 0,06$ g/100 ml) und B ($0,33 \pm 0,10$ g/100 ml) niedriger als die Ausgangswerte und die vor Beginn der EKZ.

Mit 4,6 % (A) und 5,5 % (B) der Gesamtplasmaproteinkonzentration (Tabelle 9 im Anhang) hat sich der Anteil der alpha-2-Globuline am Gesamteiweiß im Verlauf der Operation und der ersten 24 postoperativen Stunden verringert.

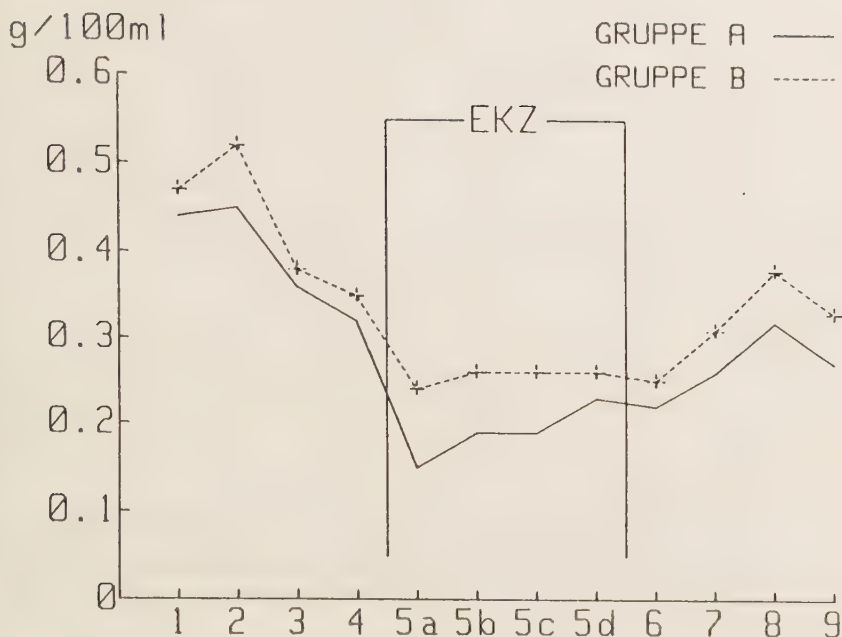


Abbildung 9: Verlauf der alpha-2-Globulinkonzentration im Plasma in g/100 ml in den Gruppen A und B.

3.2.4. Beta-Globulinkonzentration

Der Verlauf der beta-Globulinkonzentration im Plasma (Normbereich 0,6-1,2 g/100 ml) ist aus Abbildung 10 und Tabelle 10 im Anhang ersichtlich.

Auch bei den beta-Globulinen findet sich das Minimum der Plasmakonzentration 5 Minuten nach Beginn der EKZ (A: $0,22 \pm 0,04$ g/100 ml; B: $0,32 \pm 0,10$ g/100 ml) und der Wert 24 Stunden nach Operationsende liegt mit $0,39 \pm 0,10$ g/100 ml in Gruppe A und $0,41 \pm 0,08$ g/100 ml in Gruppe B deutlich unter dem präoperativen Kontrollwert und dem am Ende der Vorbypassperiode.

Der prozentuale Anteil der beta-Globuline an der Gesamteiweißkonzentration im Plasma (Tabelle 10 im Anhang) zeigt während des gesamten Überwachungszeitraums immer Werte zwischen 8% und 9%, um dann 24 Stunden postoperativ auf 6,6% (A) bzw. 6,8% (B) abzufallen. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind zu keinem Zeitpunkt von statistischer Signifikanz

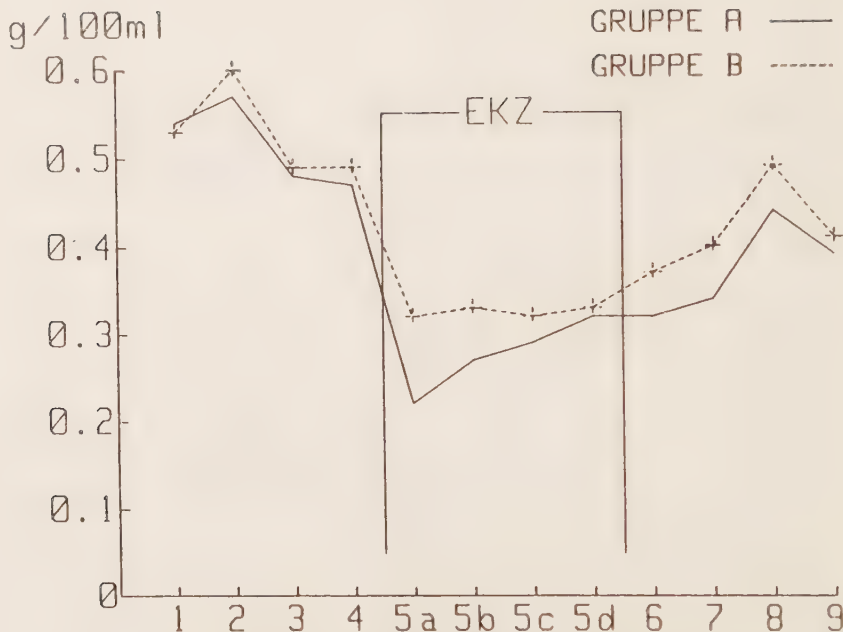


Abbildung 10: Verlauf der beta-Globulinkonzentration im Plasma in g/100 ml in den Gruppen A und B.

3.2.5. Gamma-Globulinkonzentration

Präoperativ liegt die Plasmakonzentration der gamma-Globuline (Normbereich 0,6-1,6 g/100 ml) in Gruppe A bei $1,04 \pm 0,25$ g/100 ml (= 16,2 % der Gesamtplasmaeiweißkonzentration) und in Gruppe B bei $1,05 \pm 0,34$ g/100 ml (= 16,5 % der Gesamtplasmaeiweißkonzentration), wie aus Abbildung 11 und Tabelle 11 im Anhang ersichtlich ist. Die gamma-Globuline im Plasma verhalten sich in der Vorpasperiode wie die alpha-2- und beta-Globuline und weisen 5 Minuten nach Beginn der EKZ in beiden Gruppen ihr Minimum auf. Wegen der Hämodilution durch die HLM-Füllung fallen die gamma-Globuline in Gruppe A auf $0,46 \pm 0,12$ g/100 ml (= 16,3 % der Gesamtplasmaeiweißkonzentration) und in Gruppe B auf $0,59 \pm 0,30$ g/100 ml (17,7 % der Gesamtplasmaeiweißkonzentration) ab. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. In Gruppe A liegt damit zum Zeitpunkt 5a weniger als die Hälfte der präoperativen Ausgangskonzentration der gamma-Globuline vor.

24 Stunden nach Operationsende ist die gamma-Globulinkonzentration im Plasma niedriger als präoperativ aber geringgradig höher als vor Beginn der EKZ (A: $0,89 \pm 0,15$ g/100 ml; B: $0,92 \pm 0,30$ g/100 ml). Mit 15,1 % in Gruppe A und 15,3 % in Gruppe B sind die Anteile der gamma-Globuline an der Gesamtplasmaeiweißkonzentration postoperativ etwa gleich hoch und liegen nur etwa 1 % unter dem jeweiligen präoperativen Anteil.

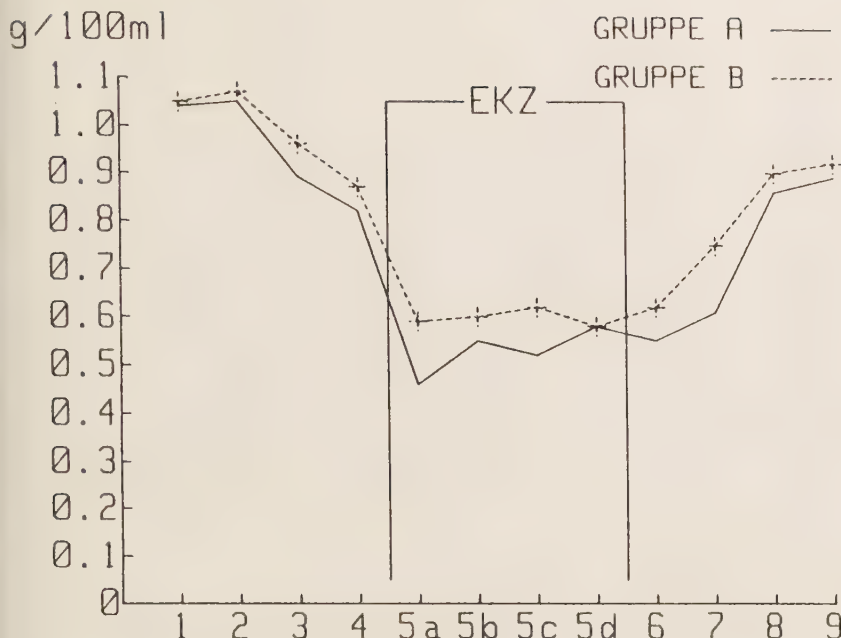


Abbildung 11: Verlauf der gamma-Globulinkonzentration im Plasma in g/100 ml in den Gruppen A und B.

3.2.6. Plasmaproteinfraktionen in Prozent ihres Ausgangswerts

In den Abbildungen 12 und 13 und in der Tabelle 12 im Anhang wird der sehr gleichsinnige Verlauf der alpha-2-, beta- und gamma-Globulinkonzentrationen im Plasma in den Gruppen A und B verdeutlicht. Neben der deutlichen aber statistisch nicht signifikant höheren Plasmakonzentration aller Proteinfraktionen in der Gruppe B nach Beginn der EKZ, was durch die unterschiedlichen HLM-Füllungen bewirkt wird, fallen nochmals (3.2.1.) die postoperativ hohen Plasmaalbuminkonzentration in beiden Gruppen auf. Sie erreichen in Gruppe A 97,0 % und in Gruppe B 99,8 % ihres präoperativen Kontrollwerts.

Die Abbildungen 12 und 13 veranschaulichen besonders gut das ungewöhnliche Verhalten der alpha-1-Globuline im Gegensatz zu den anderen Proteinfraktionen. Der statistisch nicht signifikante Anstieg nach der systemischen Heparinisierung wird ebenso sichtbar wie die hohe postoperative Konzentration der alpha-1-Globuline im Plasma, die ja die einzige Proteinfraktion sind, die 24 Stunden nach der Operation absolut und relativ (in % der Gesamtplasmaeiweißkonzentration) einen höheren Wert aufweisen als vor der Narkoseeinleitung.

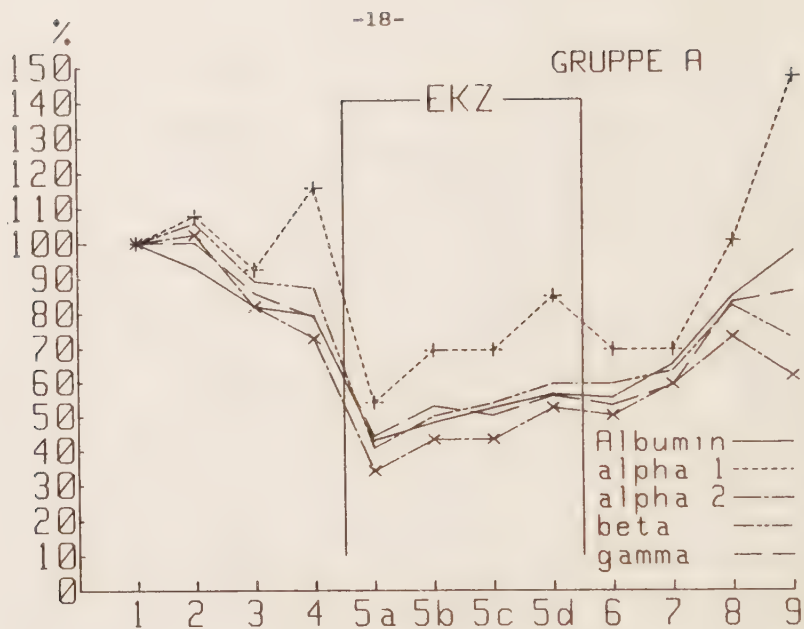


Abbildung 12: Verlauf aller Proteinfractionen im Plasma in Prozent ihres Ausgangswerts in der Gruppe A

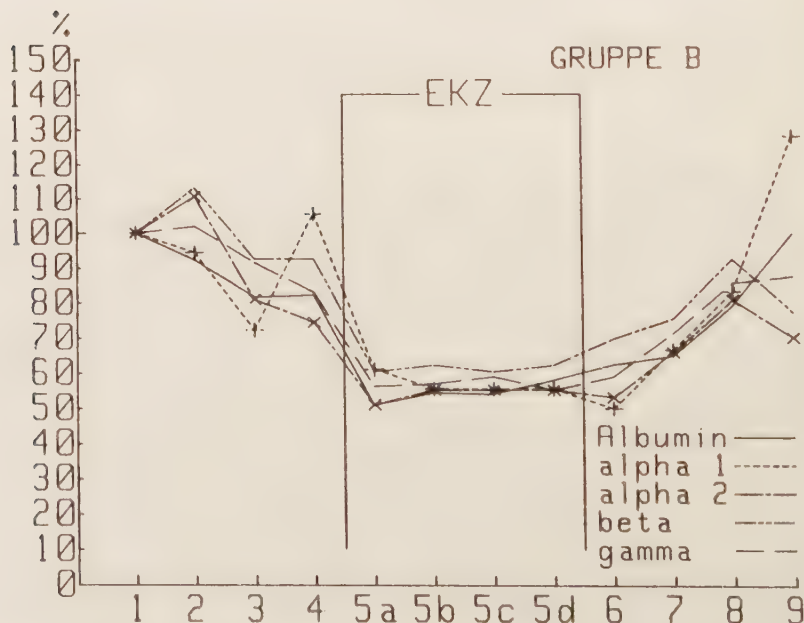


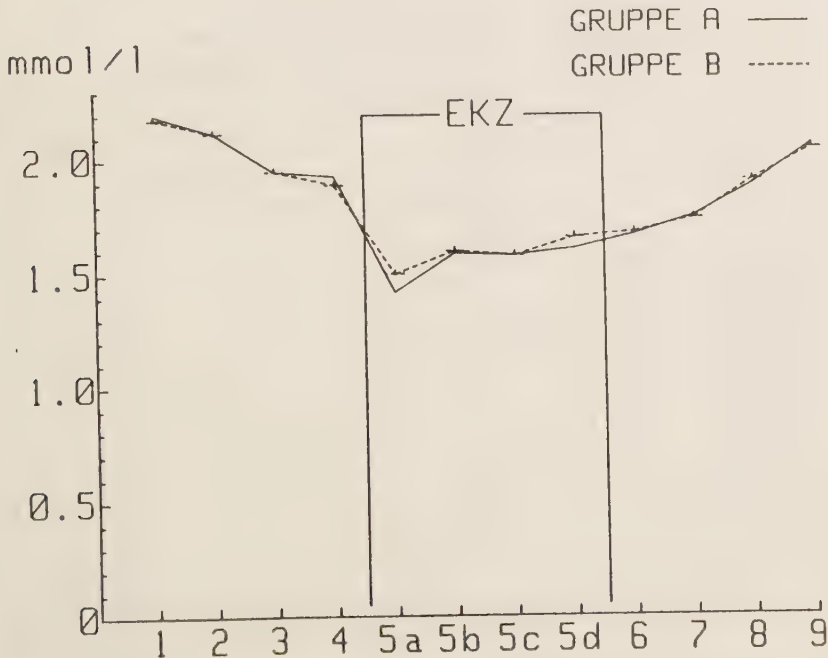
Abbildung 13: Verlauf aller Proteinfractionen im Plasma in Prozent ihres Ausgangswerts in der Gruppe B.

3.3. Plasmakonzentration des Calciums und seiner Fraktionen

3.3.1. Gesamtcalciumkonzentration im Plasma

Die Abbildung 14 und die Tabelle 13 im Anhang zeigen die Gesamtplasmacalciumkonzentration (Normbereich 2,05-2,65 mmol/l) in den beiden Kollektiven.

5 Minuten nach Beginn der EKZ findet sich in beiden Gruppen das Minimum der Gesamtplasmakonzentration mit $1,42 \pm 0,17$ mmol/l in Gruppe A und $1,50 \pm 0,12$ mmol/l in Gruppe B. Dieser statistisch nicht signifikante Unterschied beruht auf den verschiedenen HLM-Füllungen in den beiden Gruppen. (Seite 5) Nach einem langsamen aber kontinuierlichen Anstieg während und nach der EKZ sind die Gesamtcalciumkonzentrationen im Plasma 24 Stunden nach Ende der Operation mit $2,07 \pm 0,19$ mmol/l in Gruppe A und $2,05 \pm 0,15$ mmol/l in Gruppe B zwar niedriger als präoperativ aber dennoch deutlich höher als am Ende der Bypassperiode. Die Gesamtcalciumkonzentration im Plasma liegt damit in beiden Kollektiven 24 Stunden postoperativ wieder im Normbereich.



Abbildungg 14: Verlauf der Gesamtcalciumkonzentration im Plasma in mmol/l in den Gruppen A und B.

3.3.2. Plasmakonzentration des ionisierten Calciums

Die präoperativen Kontrollwerte liegen wie aus Abbildung 15 und Tabelle 14 im Anhang ersichtlich für beide Gruppen mit $1,26 \pm 0,03$ mmol/l im Normbereich ($1,15-1,30$ mmol/l).

Zu Beginn der EKZ fällt die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums auf $0,97 \pm 0,02$ mmol/l in Gruppe A und $0,79 \pm 0,10$ mmol/l in Gruppe B. Dieser unterschiedlich starke Abfall des ionisierten Calciums beruht auf den verschiedenen HLM-Füllungen und ist statistisch hoch signifikant. (2p kleiner 0,005).

Der Abfall der Plasmakonzentration des ionisierten Calciums ist also in Gruppe B stärker als in Gruppe A, während die Gesamtcalciumkonzentration zu diesem Zeitpunkt in Gruppe B höher als in Gruppe A ist. In beiden Kollektiven erreicht die Konzentration des ionisierten Plasmacalciums 24 Stunden nach Operationsende wieder fast das Vorbypassniveau. Mit $1,19 \pm 0,04$ mmol/l in Gruppe A und $1,16 \pm 0,06$ mmol/l in Gruppe B werden allerdings die präoperativen Kontrollwerte nicht ganz erreicht.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Plasmakonzentrationen von Gesamt- und ionisiertem Calcium nach Gruppen getrennt. Der unterschiedliche Verlauf von ionisiertem und Gesamtcalcium zu Beginn der EKZ in den beiden Kollektiven wird hier nochmals verdeutlicht.

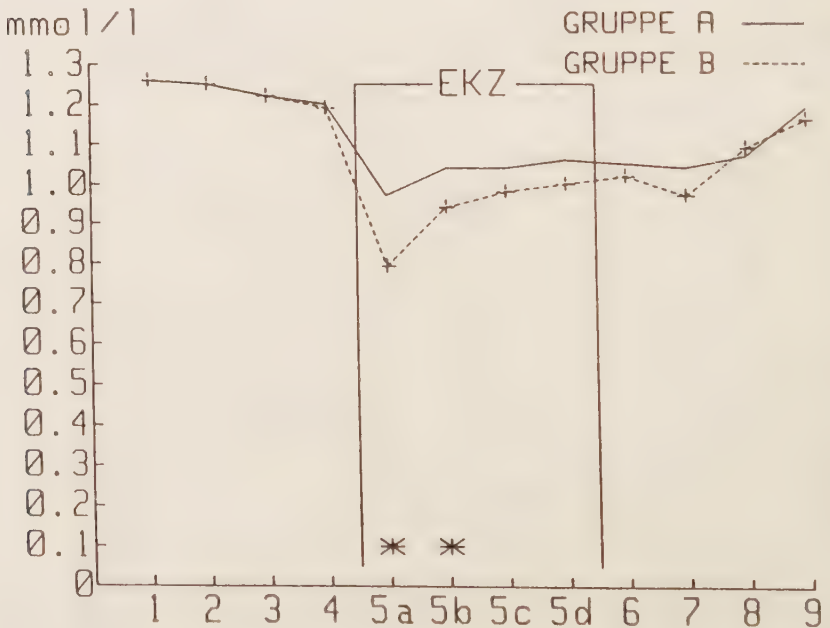


Abbildung 15: Verlauf der Plasmakonzentration des ionisierten Calciums in mmol/l in den Gruppen A und B. Die beiden Sterne markieren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

mmol/l

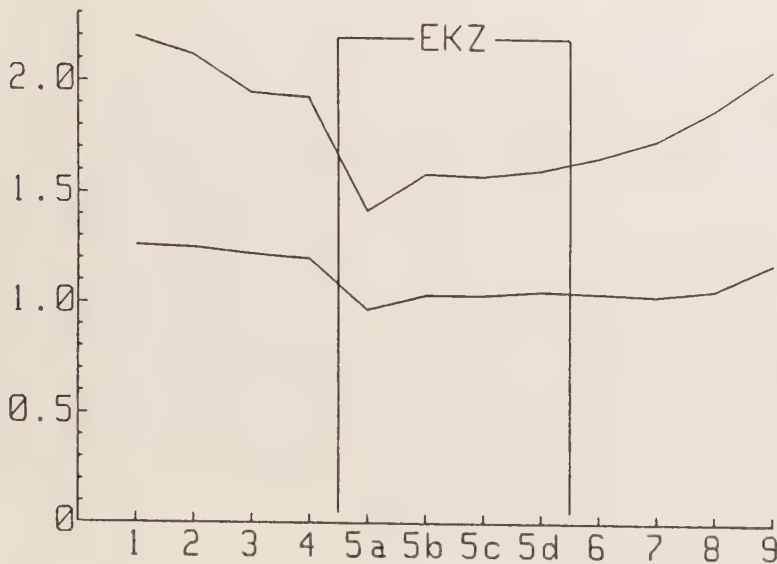


Abbildung 16: Verlauf der Plasmakonzentrationen des Gesamt- und des ionisierten Calciums in mmol/l in der Gruppe A.

mmol/l

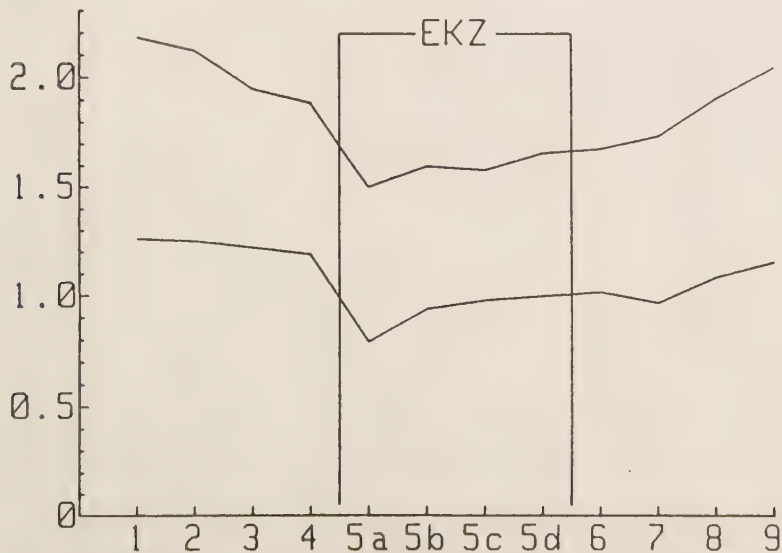


Abbildung 17: Verlauf der Plasmakonzentrationen des Gesamt- und des ionisierten Calciums in mmol/l in der Gruppe B.

3.3.3. Prozentualer Anteil des ionisierten Calciums am Gesamtcalcium im Plasma

Die Kontrollwerte des ionisierten Plasmacalciums vor Narkoseeinführung entsprechen, wie in Abbildung 18 und Tabelle 15 im Anhang angegeben, $57,6 \pm 4,18 \%$ (Gruppe A) und $58,0 \pm 2,90 \%$ (Gruppe B) der Gesamtplasmacalciumkonzentration zu diesem Zeitpunkt. In der Vorbypassperiode findet sich in beiden Gruppen ein Anstieg des prozentualen Anteils des ionisierten am Gesamtplasmacalcium auf $62,5 \pm 4,21 \%$ in Gruppe A und $63,5 \pm 5,93 \%$ in Gruppe B. Gleichzeitig fällt ja die absolute Plasmakonzentration des ionisierten Calciums ab (Seite 20).

Zu Beginn der EKZ findet dann eine Verschiebung der Calciumfraktionen untereinander statt, denn der Anteil des ionisierten am Gesamtcalcium steigt in Gruppe A auf $69,4 \pm 6,49 \%$ und fällt in Gruppe B auf $52,7 \pm 3,83 \%$. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 5 und 30 Minuten nach Beginn der EKZ ist statistisch signifikant.

24 Stunden postoperativ beträgt der prozentuale Anteil des ionisierten am Gesamtcalcium im Plasma in Gruppe A wieder $57,6 \pm 4,35 \%$ und liegt in Gruppe B mit $56,9 \pm 3,66 \%$ nur sehr gering unter dem Ausgangswert vor der Operation.

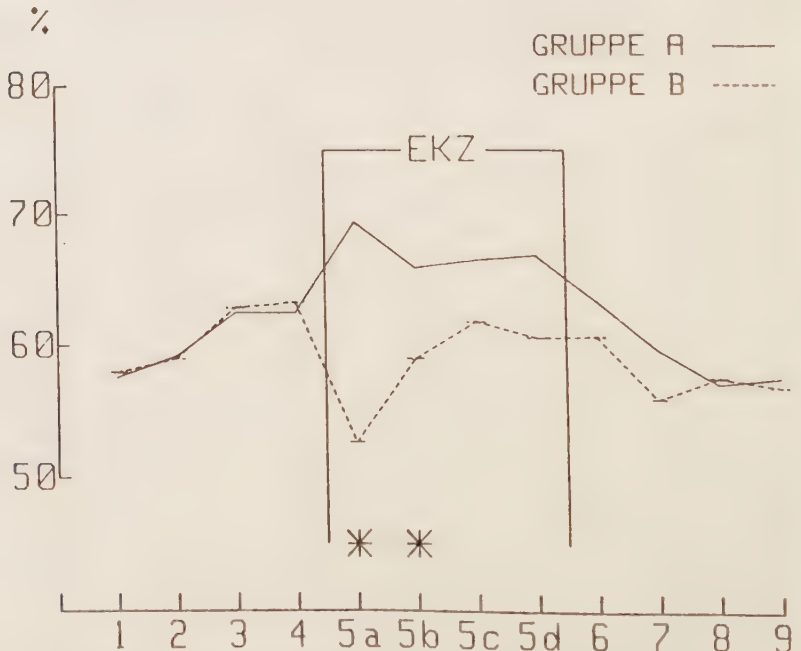


Abbildung 18: Verlauf des prozentualen Anteils des ionisierten Calciums am Gesamtcalcium in % in den Gruppen A und B. Die Sterne markieren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3.4. Plasmakonzentration des nicht ionisierten Calciums

Die präoperativen Kontrollwerte liegen, wie in Abbildung 19 und Tabelle 16 im Anhang zu sehen, mit $0,94 \pm 0,18$ mmol/l in Gruppe A und $0,92 \pm 0,12$ mmol/l in Gruppe B noch im Normbereich ($0,90-1,10$ mmol/l). In der Vorbypassperiode fällt das nicht ionisierte Calcium in beiden Kollektiven gering ab.

5 Minuten nach Beginn der EKZ zeigt sich dann ein deutlicher Konzentrationsabfall in Gruppe A auf $0,44 \pm 0,16$ mmol/l während die Plasmakonzentration des nicht ionisierten Calciums in Gruppe B mit $0,71 \pm 0,07$ mmol/l konstant bleibt. Dieser Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ist statistisch signifikant und beruht auf den differierenden HLM-Füllungen in den beiden Gruppen. (Seite 5). Im weiteren intra- und postoperativen Verlauf steigt die Plasmakonzentration des nicht ionisierten Calciums in beiden Gruppen wieder an und liegt 24 Stunden postoperativ mit $0,88 \pm 0,17$ mmol/l in Gruppe A und $0,89 \pm 0,13$ mmol/l in Gruppe B nur wenig unter den Ausgangswerten vor Nakoseeinleitung.

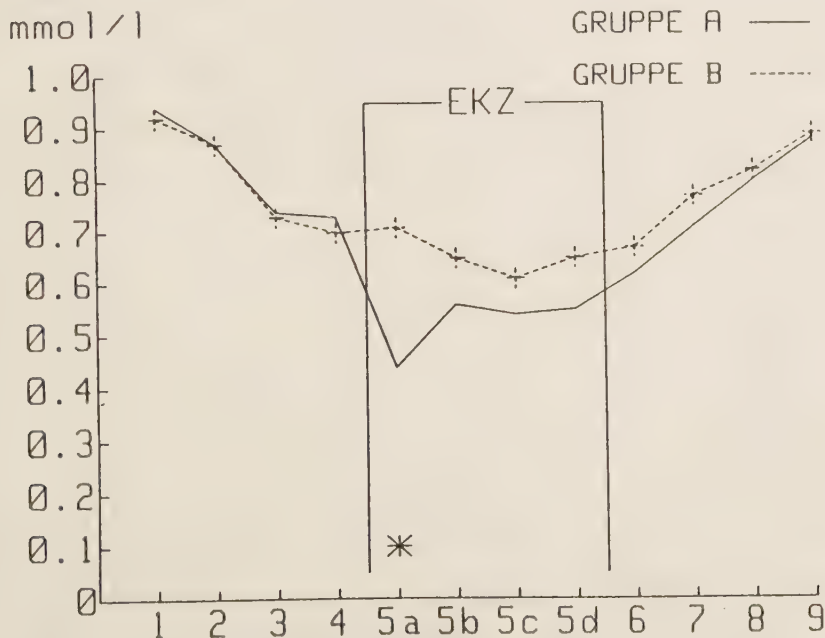


Abbildung 19: Verlauf der Plasmakonzentration des nicht ionisierten Calciums in mmol/l in den Gruppen A und B. Der Stern markiert einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.4. Plasmacitratkonzentration

Die Citratkonzentration in Plasma (Normbereich 0,05-0,13 mmol/l) hat einen präoperativen Ausgangswert von $0,094 \pm 0,074$ mmol/l in Gruppe A und $0,065 \pm 0,035$ mmol/l in Gruppe B (Abbildung 20 und Tabelle 17 im Anhang). In der Vorbypassperiode zeigt die Plasmacitratkonzentration in beiden Kollektiven eine gering steigende Tendenz ($0,108 \pm 0,071$ mmol/l in A und $0,114 \pm 0,05$ mmol/l in B zum Abnahmezeitpunkt 4 am Ende der Vorbypassphase.)

5 Minuten nach Beginn der EKZ liegt die Plasmacitratkonzentration in Gruppe A auf dem präoperativen Niveau ($0,090 \pm 0,028$ mmol/l), während es in Gruppe B mit $0,801 \pm 0,191$ mmol/l das 12-fache des präoperativen Wertes und das 8-fache der Plasmakonzentration zu Ende der Vorbypassperiode aufweist. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen A und B ist statistisch ebenso hochsignifikant (2p kleiner 0,001) wie die Unterschiede zu den Zeitpunkten 5b und 5c. Bei den Abnahmezeitpunkten 5d und 6 zeigt sich noch eine signifikante Differenz (2p kleiner 0,05) zwischen den beiden Gruppen. Während der EKZ bleibt die Plasmacitratkonzentration in Gruppe A nahezu konstant, während sie in Gruppe B kontinuierlich wieder abnimmt. In Gruppe A erreicht das Citrat 1 Stunde postoperativ seine maximale Plasmakonzentration mit $0,294 \pm 0,118$ mmol/l um dann ebenso wie in Gruppe B wieder auf das präoperative Ausgangsniveau abzufallen.

24 Stunden postoperativ beträgt also die Plasmacitratkonzentration in Gruppe A $0,072 \pm 0,030$ mmol/l und in Gruppe B $0,070 \pm 0,021$ mmol/l.

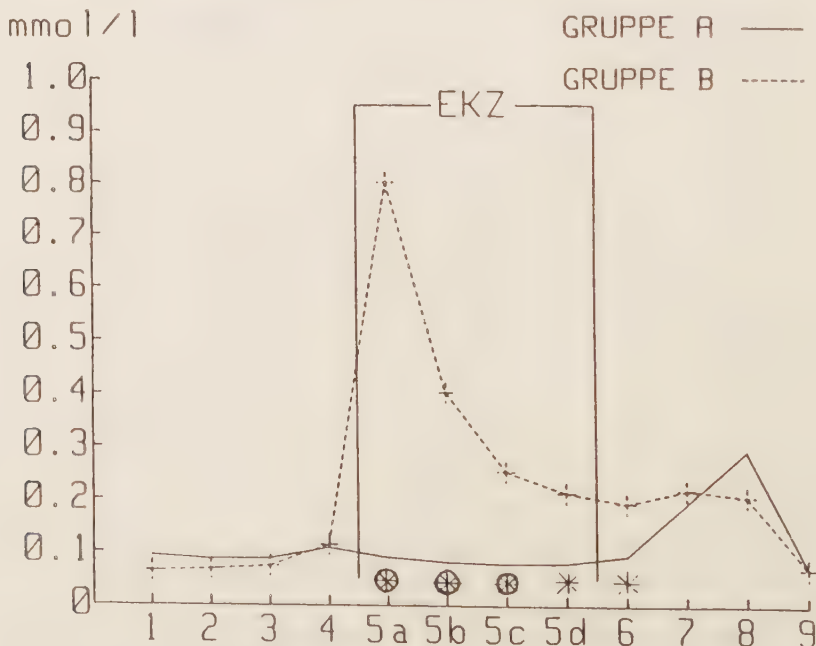


Abbildung 20: Verlauf der Plasmacitratkonzentration in mmol/l in den Gruppen A und B. Die Sterne markieren die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. (⊗ = 2p kleiner 0,001; * = 2p kleiner 0,05)

3.5. pH-Wert im Vollblut

Die Messung des pH-Werts erfolgte mit dem Calcium Analyzer ICA 1. Der Normbereich des pH-Werts im arteriellen Vollblut beträgt bei 37 Grad Celsius 7,37-7,43. Wie die Abbildung 21 und die Tabelle 18 im Anhang zeigen, verhält sich der pH-Wert in beiden Gruppen gleichsinnig, lediglich 5 Minuten nach Beginn der EKZ findet sich in Gruppe A mit $7,45 \pm 0,08$ ein Wert oberhalb des Normbereichs, wogegen der pH-Wert zum gleichen Zeitpunkt in Gruppe B $7,40 \pm 0,04$ beträgt. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant und durch die pH-Werte der HLL-Füllungen (Seite 5) gut erklärbar.

Die niedrigsten pH-Werte können in beiden Gruppen während der EKZ beobachtet werden, 24 Stunden postoperativ sind sie in beiden Kollektiven wieder auf dem präoperativen Ausgangsniveau. (Gruppe A: $7,43 \pm 0,06$; Gruppe B: $7,44 \pm 0,05$)

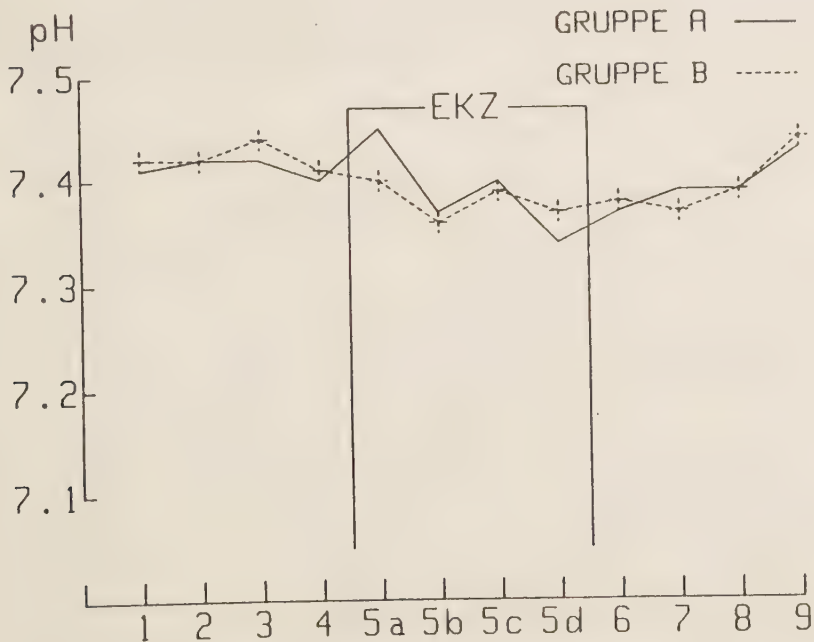


Abbildung 21: Verlauf des pH-Werts im arteriellen Vollblut in den Gruppen A und B.

3.6. Körpertemperatur

Abbildung 22 und Tabelle 19 im Anhang zeigen den in beiden Gruppen gleichsinnigen Verlauf der über eine rektale Temperatursonde gemessenen Körpertemperatur.

Das Minimum der Körpertemperatur liegt in beiden Gruppen mit $30,7 \pm 2,86$ Grad Celsius (A) und $29,8 \pm 1,65$ Grad Celsius (B) 30 Minuten nach Beginn der EKZ.

In beiden Kollektiven findet sich bis 2 Stunden postoperativ eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hypothermie, 24 Stunden postoperativ sind die Werte in beiden Gruppen "normotherm". Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

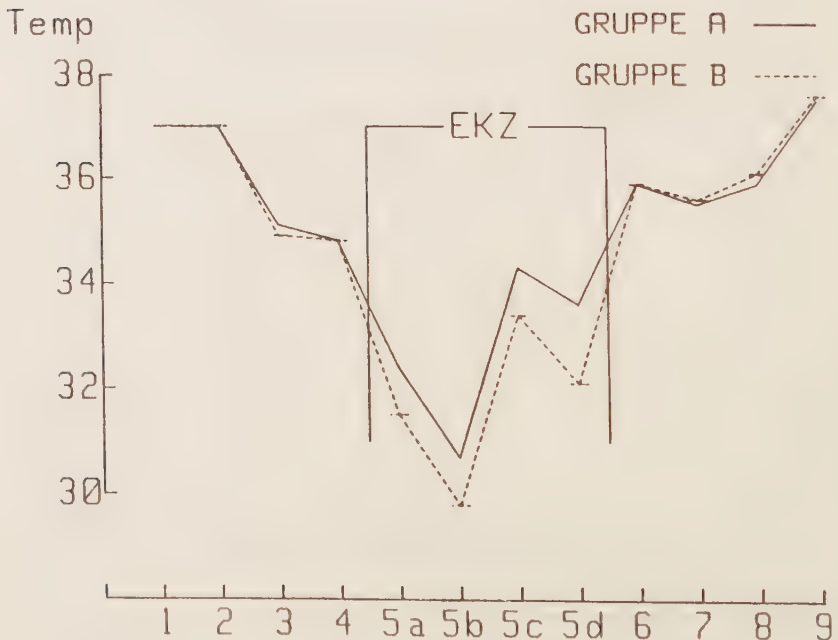


Abbildung 22: Verlauf der Körpertemperatur in Grad Celsius in den Gruppen A und B.

3.7. Harnvolumen und intraoperative renale Calciumausscheidung

Die intraoperative Harnproduktion beträgt in Gruppe A $7,26 \pm 2,71$ ml/min in Gruppe B dagegen $5,10 \pm 2,26$ ml/min.

Die Gesamtcalciumausscheidung während der Operation liegt in Gruppe A mit $1,91 \pm 0,76$ mmol deutlich über der in Gruppe B mit $1,33 \pm 0,77$ mmol. Die Calciumausscheidung pro Stunde Operationsdauer zeigt mit $0,55 \pm 0,24$ mmol/h in Gruppe A und $0,33 \pm 0,20$ mmol/h in Gruppe B die gleiche Tendenz. Keiner dieser Unterschiede ist jedoch statistisch signifikant.

4. Diskussion

4.1. Parameter der Dilution

Die 3 Dilutionsparameter Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Gesamtplasmaeiweißkonzentration sind in der Abbildung 23 nochmals für beide Gruppen zusammengefaßt in Prozent ihres Ausgangswerts dargestellt (Tabelle 6 im Anhang).

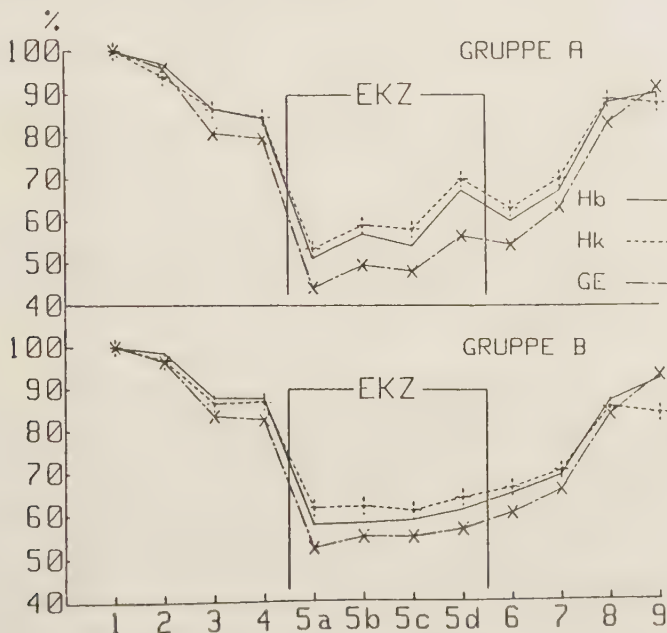


Abbildung 23: Verlauf des Hämatokrit, der Hämoglobinkonzentration und der Gesamtplasmaeiweißkonzentration in Prozent ihres Ausgangswerts in den Gruppen A und B.

Aus diesen beiden Abbildungen wird deutlich, daß die HLM-Füllung ohne ACD-Blut in der Gruppe A einen stärkeren Abfall aller drei Parameter zu Beginn der EKZ bewirkt als die HLM-Füllung mit 500 ml ACD-Blut in Gruppe B (Seite 5). Aus 2.2. ist ersichtlich, daß die Hämodilution in der Vorbypassperiode durch 500 ml Vollelektrolytlösung und 500 ml Dextran 60, also insgesamt 1000 ml erfolgt. Diese Hämodilution ist nach Finsterer (27) et al. keine isotone Dilution, da kolloidaler Volumenersatz mit Dextran 60 vorliegt. Dieser Volumenersatz bewirkt durch eine Erhöhung des onkotischen Drucks (KOD) intravasal einen Flüssigkeitsverlust des Extrazellulärspaces und eine Volumenexpansion in den Gefäßen, da Flüssigkeit aus dem interstitiellen Raum nach intravasal fließt.

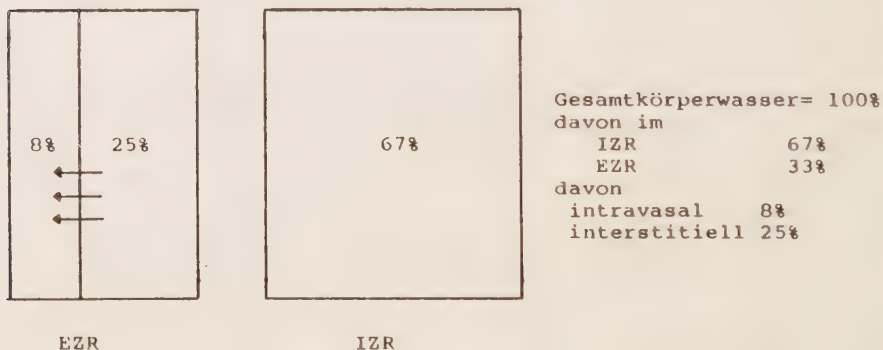


Abbildung 24: Verteilung des Gesamtkörperwassers und Einfluß einer kolloidalen Lösung auf diese Verteilung schematisch dargestellt.

Obwohl also diese Volumenexpansion der von Finsterer et al. (27) beschriebenen isotonen Hämodilution unter quantitativen Aspekten nicht gehorchen kann, fällt auch in unserer Untersuchung während der Vorbypassperiode in beiden Gruppen die Plasmaproteinkonzentration stärker ab als der Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration (Abbildung 23). Dies war zu erwarten, da, ähnlich wie bei der "isotonen Hämodilution" mit rein kristalloiden Lösungen, auch bei der Gabe von Dextran 60 das Plasma überproportional gegenüber den Erythrozyten verdünnt wird. Ob darüber hinaus zusätzlich ein Proteinverlust über die durch operative Manipulation irritierten serösen Häute von Pleura und Pericard erfolgt, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Die Hypothese einer Verdrängung des Albumins aus dem intravasalen Raum durch die Gabe von niedermolekularen Dextranen (32) kann als Grund für die prozentual höhere Plasmaproteinabnahme gegenüber der von Hk und Hb ausgeschlossen werden. Die Abnahme der Plasmaalbuminkonzentration in

der Vorbypassperiode verhält sich nämlich proportional der Hämodilution während dieser Phase.

Die gegenüber dem Hk überproportionale Reduktion der Plasmaproteine in der Vorbypassperiode ist insofern von Bedeutung, als dadurch die Bindungs- bzw. Transportkapazitäten für Schwermetalle, Pharmaka (Narkotika und Analgetika) und auch für das Calcium verringert werden und der onkotische Druck abnimmt.

Die systemische Heparinisierung mit 375 IE Heparin/kg KG hat keinen Einfluß auf Hk, Hb und Gesamtplasmaeweißkonzentration (Siehe Abbildung 23 auf Seite 27).

Zu Beginn der EKZ findet sich in beiden Kollektiven eine statistisch signifikante Abnahme aller drei Dilutionsparameter gegenüber dem letzten Wert vor EKZ. Der unterschiedlich starke Abfall in den Gruppen A und B beruht auf den zwei verschiedenen HLM-Füllungen (Seite 5). Obwohl dieser Unterschied für keinen aller drei Parameter statistisch signifikant ist, läßt sich daraus unserer Meinung nach eine deutliche Tendenz erkennen, die bei einer größeren Stichprobenzahl wohl das Signifikanzniveau erreichen würde. Die akute Erhöhung der zirkulierenden Flüssigkeitsmenge um 2600 ml bei gleichzeitiger Kapazitätserweiterung des Gefäßbetts um das Schlauch- und Hohlssystem der HLM bewirkte in beiden Gruppen eine ausgeprägte Hämodilution ohne Hypervolämie. Aus dieser Dilution resultierte eine Verringerung des KOD des Blutes und ein Flüssigkeitsübertritt aus dem intravasalen in den interstitiellen Raum mit einer konsekutiven Hämokonzentration.

Weder für die Hämodilution durch die HLM-Füllung noch für diese Hämokonzentration ist das theoretische "isotone" Modell (27) anwendbar. In der Phase der Hämokonzentration wurden nach dem Öffnen der Aortenklappe (Zeitpunkt 5c) ACD- und CPD-Blutkonserven transfundiert, um den operativen Blutverlust auszugleichen und die Sauerstoffversorgung der Organe, insbesondere des temporär von der Zirkulation ausgeschlossenen Herzens, zu verbessern. Hierbei wurden in Gruppe A mehr Blutkonserven gegeben (Tabelle 2 im Anhang) als in Gruppe B, da durch die höhere Hämodilution in der Gruppe A der KOD des Blutes geringer war und vermehrt Flüssigkeit ins Interstitium übertrat. Da die hierdurch entstandene Hypovolämie aus Gründen der Hämokonzentration und der Sauerstoffversorgung der Organe mit Vollblutkonserven erfolgte, stiegen Hk, Hb und GE in Gruppe A zum Ende der EKZ an.

Nach Beendigung der EKZ wurden einerseits weiter Blutkonserven transfundiert, andererseits das zu diesem Zeitpunkt von der Zirkulation ausgeschaltete Blut aus der HLM teilweise reinfundiert. (Seite 4) Diese Hämokonzentration wurde durch die Gabe von Furosemid noch unterstützt. Die Abnahme aller drei Dilutionsparameter in Gruppe A 15 Minuten nach Ende der EKZ erweckt den Anschein einer "Redilution". Dies ist aber möglicherweise eine Täuschung und sollte nicht überbewertet werden, da in Gruppe A bei einer durchschnittlichen Bypasszeit von 66 ± 33 Minuten nur bei 5 Patienten die Messung zum Zeitpunkt 5 d (60 Minuten nach Beginn der EKZ) durchgeführt werden konnte, während zum Zeitpunkt 6 (15 Minuten nach Ende der EKZ) bei allen 9 Patienten gemessen wurde. Die 5 Patienten, die zum Zeitpunkt 5 d erfaßt wurden, hatten aufgrund der längeren Bypassdauer eine höhere Transfusionsrate und somit zwangsläufig höhere Werte für die Dilutionsparameter.

Im weiteren operativen und postoperativen Verlauf fällt auf, daß der Hb in beiden Gruppen prozentual stärker zunahm als der Hk. Die Ursache hierfür ist möglicherweise eine Hämolyse während der EKZ, die auch von Webber und Garnett (107) für dasselbe Phänomen verantwortlich gemacht wurde. Zusätzlich zu dieser maschinell induzierten Hämolyse durch den Kontakt der Erythrozyten mit der Oberfläche der HLM und ihrer Schlauchsysteme ist ja die Hämolyse nach Bluttransfusionen sehr häufig.

24 Stunden nach Operationsende hatte keiner der drei Dilutionsparameter seinen Ausgangswert wieder erreicht. Diese Ergebnisse stimmen mit denen vergleichbarer Untersuchungen (35,67) überein und zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.2. Plasmaproteinfractionen

Da die Gesamtplasmaproteinkonzentration bereits als Parameter der Dilution besprochen wurde und die Abhängigkeit des Gesamt- und des ionisierten Plasmacalciums von der Albumin- und Globulinkonzentration im Plasma unter 4.3. noch ausführlich zu behandeln sein wird, beschränkt sich dieser Abschnitt darauf, die Auswirkungen einer Operation mit HLM auf die einzelnen, elektrophoretisch aufgetrennten Proteinfractionen darzustellen und zu diskutieren.

4.2.1. Einige Grundlagen aus der Physiologie

Die Plasmaproteine stellen ein heterogenes Gemisch von nahezu 100 Proteinen, meist Glykoproteinen, dar, die zum überwiegenden Teil in der Leber und dem Lymphgewebe synthetisiert werden. Der Normbereich für die Gesamtplasmaeiweißkonzentration liegt zwischen 6,2 und 8,0 g/100 ml. Bei einem durchschnittlichen Gesamtblutvolumen von 5 Litern und einem Hämatokrit von 40 % ergibt das etwa 210 g intravasales Proteingemisch (37).

Im interstitiellen Raum befinden sich zusätzlich nochmals etwa 150 g Proteine. Diese beiden Fraktionen ergeben zusammen 360 g extrazelluläres Protein, was aber nur 4 % des Gesamtproteinbestandes des Organismus entspricht. Zwischen Synthese, Abbau und Ausscheidung (Schweiß, Faeces, Urin) besteht ein dynamisches Gleichgewicht.

Da bei der Proteinbestimmung immer eine Konzentration, also eine Menge pro Volumeneinheit bestimmt wird, können Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsgehalts Änderungen der Proteinmenge vortauschen. Große Wasserverluste, z.B. als Folge von Diarrhoen, können über eine Hämokonzentration zu einer relativen Hyperproteinämie führen. Um dies zu erkennen, sollte bei Proteinbestimmungen immer gleichzeitig der Hämatokrit gemessen werden.

Innerhalb des Proteingemischs können einzelne Fraktionen vermehrt oder vermindert sein, ohne daß die Gesamtplasmaproteinkonzentration verändert ist. Aus diesem Grund ist es von klinischer Relevanz, die Plasmaproteine in ihre einzelne Fraktionen aufgetrennt

zu betrachten. Diese mittels Elektrophorese erzielte analytische Trennung der Plasmaeiweiße ergibt 5 Hauptfraktionen, die Albumine, alpha-1- und alpha-2-Globuline, beta- und gamma-Globuline. Die wichtigsten Proteine dieser 5 Fraktionen mit ihren Funktionen im Organismus sind - soweit für unsere Untersuchung relevant - hier im folgenden kurz aufgeführt (nach 37):

Protein	Molekulargewicht	Funktion
<u>Albumin</u>	61000	Transport, KOD
<u>alpha-1-Globuline</u>		
a-1- Antitrypsin	54000	Proteinaseinhibitor
a-1- Lipoprotein	200000	Lipidtransport
a-1- Antichymotrypsin	68000	Chymotrypsininhibitor
saures a-1-Glykoproteid	44100	unklar
Transcortin	45000	Cortisolbindung
Prothrombin	60000	Gerinnungsfaktor
<u>alpha-2-Globuline</u>		
a-2-Coeruloplasmin	160000	enzym. Eisenoxydation
a-2-Haptoglobin	100000	Hämoglobinbindung
a-2-Makroglobulin	820000	Plasmininhibitor
a-2-Antithrombin III	65000	Thrombininhibitor
<u>beta-Globuline</u>		
beta-Lipoprotein	320000	Lipidtransport
Transferrin	90000	Eisenbindung und -transport
Hämopexin	80000	Häminbindung
C-reaktives Protein	140000	Phagozytoseförderung
Fibrinogen	340000	Blutgerinnung
<u>gamma-Globuline</u>		
IgG	150000	Antikörper
IgA	160000	Antikörper (Sekrete)
IgM	900000	Antikörper
IgD	170000	Antikörper
IgE	190000	Antikörper (Reagine)

Der KOD, für den die Proteine insgesamt, aber besonders natürlich die Albumine verantwortlich sind, ist ein wichtiger Faktor des extra/intravasalen Flüssigkeitsgleichgewichts. Da dieses Gleich-

gewicht durch Hämodilution, Hämokonzentration und den operativen Blutverlust massiv gestört wird, ist der kolloidosmotische Druck unsere Ergebnisse von Bedeutung und wird daher kurz beschrieben. Der KOD oder onkotische Druck des Blutes ist die "wasseranziehende" Kraft der Plasmaproteine, die verhindert, daß in den Kapillaren durch den Blutdruck zu viel Flüssigkeit aus dem intravasalen in den interstitiellen Raum abgepreßt wird. Zur Veranschaulichung dieses Flüssigkeitsaustausches und der arteriellen und venösen Kapillardruckverhältnisse dient die Abbildung 25.

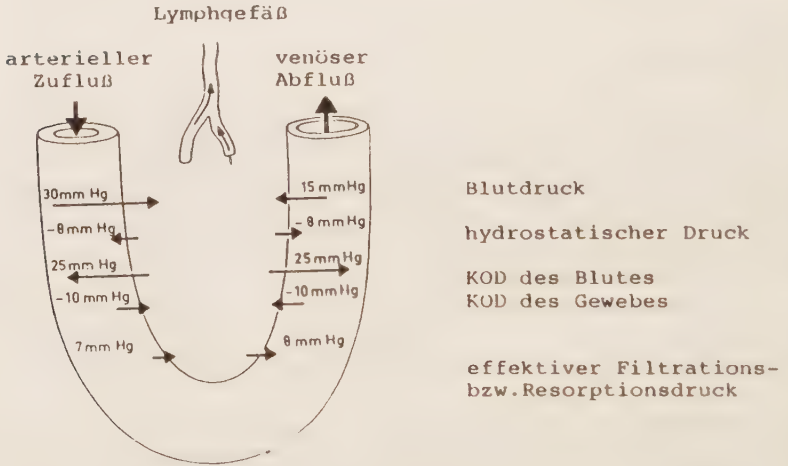


Abbildung 25: Der Wasseraustausch im Kapillarbereich schematisch dargestellt (nach 37).

4.2.2. Veränderungen der Plasmaproteine und deren Ursachen intra- und postoperativ

Die in 4.1. diskutierten Effekte der Dilution auf die Gesamtplasmaeiweißkonzentration lassen sich auch für die einzelnen Proteinfractionen nachweisen. Der deutliche Abfall aller Einzelfractionen in beiden Gruppen zum Zeitpunkt 5a ist das Ergebnis der Hämodilution durch 2600 ml HLM-Flüssigkeit. Die, statistisch nicht signifikanten, Unterschiede zwischen den zwei Gruppen sind offensichtlich eine Folge der differierenden HLM-Füllungen (Gruppe A ohne Blut, Gruppe B mit Blut), weshalb also alle Proteinfractionen in Gruppe B 5 Minuten nach Beginn der EKZ höhere Konzentrationen aufweisen als in Gruppe A. Betrachtet man jetzt den Verlauf aller Proteinfractionen in Prozent ihres Ausgangswerts auf der Abbildung 26, die die Ergebnisse

der Abbildungen 12 und 13 nochmals zusammenfaßt, so fallen bei sonst nahezu identischem Verlauf aller Proteinfractionen in beiden Gruppen folgende, statistisch allerdings nicht signifikanten, Besonderheiten auf:

- Die Plasmaalbuminkonzentration erreicht als einzige Proteinfraction 24 Stunden postoperativ genau wieder ihr präoperatives Niveau.
- Die alpha-1-Globulinkonzentration hat in beiden Gruppen einen Gipfel nach der systemischen Heparinisierung.
- Das Maximum der alpha-1-Globulinkonzentration liegt in beiden Gruppen 24 Stunden postoperativ.
- Die alpha-2-Globulinkonzentration ist in beiden Gruppen 2 Stunden postoperativ höher als 24 Stunden postoperativ.

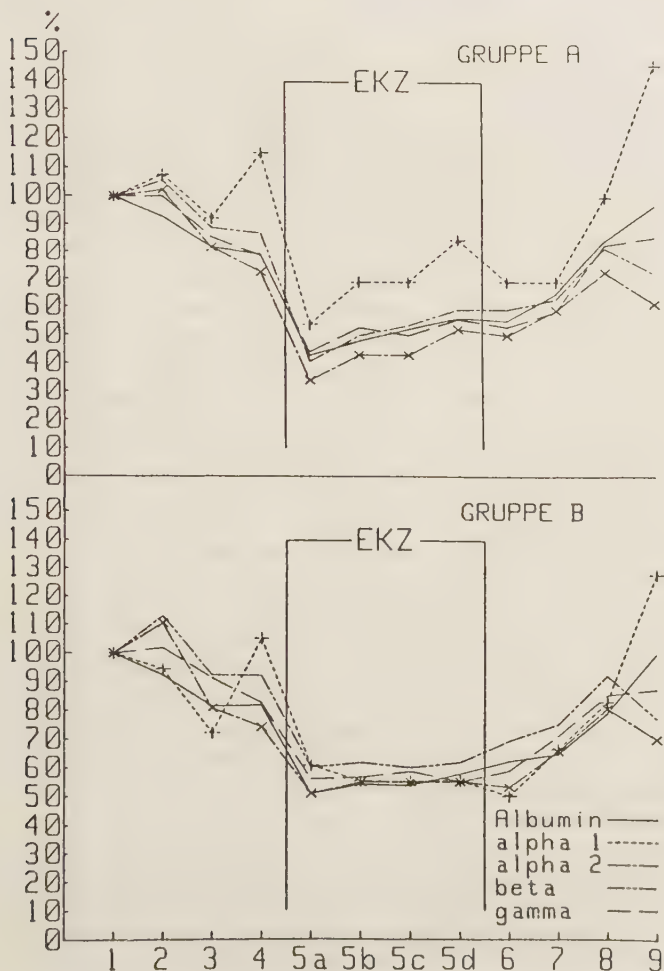


Abbildung 26: Verlauf aller Proteinfractionen in Prozent ihres Ausgangswerts in den Gruppen A und B.

Zu a, Das Plasmaalbumin ist also die einzige Fraktion die ihren präoperativen Kontrollwert 24 Stunden nach Operationsende wieder erreicht (Gruppe B) bzw. fast wieder erreicht (Gruppe A). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Yoshioka et al. (112), die bei Herzoperationen mit einer unserer in Gruppe B entsprechenden HLM-Füllung einen sehr ähnlichen intra- und postoperativen Verlauf des Plasmaalbumins sahen. Die Ursachen für die hohe postoperative Albuminkonzentration wurden aber weder von Yoshioka et al. (112) noch von Gray et al. (35), die in ihren Untersuchungen bei Herzoperationen ähnlich hohe Werte fanden, entsprechend diskutiert.

Die Plasmaalbuminkonzentration ist physiologischerweise das Resultat eines Gleichgewichts aus Produktion, Verteilung im Organismus und Abbau bzw. Ausscheidung. Bei einem normalen Plasmaalbumingehalt von 3,5 - 4,5 g/100 ml, wie er vor der Narkoseeinleitung in unserer Untersuchung vorlag, werden täglich in der Leber 120-200 mg/kg KG Albumine produziert. Der Verlust an Albumin über Schweiß, Speichel, Magensaft bzw. Faeces, Urin und Tränenflüssigkeit ist individuell verschieden, bei Exsudaten kann er sogar bis 3 g/100 ml betragen. Aufgrund der Gewebsschädigung und der Manipulation an serösen Häuten (Perikard und Pleura) entstand vermutlich bei den von uns untersuchten Patienten intraoperativ ein Transsudat, das - als Ultrafiltrat des Serums - zu einem Proteinverlust proportional der Plasmaeweißkonzentration geführt haben könnte. Zusammen mit dem operativen Blut - also auch Eiweißverlust ist dieses Transsudat eine Hauptursache des intraoperativen Protein- und Albuminverlusts, der sicherlich stattgefunden hat, aber nicht quantifiziert werden konnte, da keine Mengen (Volumen x Konzentration) bestimmt wurden.

In unserer Untersuchung kam noch der Effekt der Hämodilution durch die HLM-Füllung hinzu, was die Reduktion aller Plasmaproteinkonzentrationen, besonders aber der Albumine als der größten Proteinfraktion noch verstärkte. Intraoperativ stehen also diese drei Faktoren - Transsudat, Blutverlust und Hämodilution - auf der "Minusseite" der Plasmaproteine und insbesondere des Albumins.

Die endogenen Gegenregulationsmechanismen des Organismus - Umverteilung des Albumins aus dem Interstitium und Steigerung der Albuminsynthese in der Leber - werden zwar sicherlich in Gang gesetzt, können aber in der Kürze unseres Untersuchungszeitraumes nur von geringer Bedeutung sein. Auch die Hämokonzentration und die Transfusion von ACD - Blut reichen als alleinige Erklärung für die hohe postoperative Plasmaalbuminkonzentration in beiden Gruppen bei geringerer Konzentration von alpha-2-, beta- und von gamma-Globulinen nicht aus. Der Anstieg dürfte deshalb auf Albumingaben im Laufe des 1. postoperativen Tages auf der Intensivstation zurückzuführen sein. Möglicherweise ist eine Humanalbuminsubstitution auch der Grund für die hohen postoperativen Plasmaalbuminwerte in den Arbeiten von Gray et al. (37) und Yoshioka et al. (112), die ebenfalls keine andere Erklärung für dieses Phänomen anbieten konnten.

Zu b, Der Anstieg der alpha-1-Globulinkonzentration nach der systemischen Heparinisierung ist sozusagen ein Nebenergebnis unserer Studie. Eigentlich ist die systemische Heparinisierung in unsere Untersuchung miteinbezogen worden, um den kontrovers diskutierten Effekt einer so hohen Heparindosis auf das ionisierte Calcium zu demonstrieren. Der Anstieg der alpha-1-Globulinkonzentration ist zwar sehr deutlich, aber statistisch nicht signifikant, wobei unserer Meinung nach größere Patientenkollektive zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen geführt hätten.

Heparin ist ein Mucopolysaccharid mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 20000, das in den Mastzellen gebildet wird (37). Es kann nur parenteral verabreicht werden und wirkt dann direkt und sofort gerinnungshemmend über eine Hemmung der Aktivierung des Faktors Xa der Gerinnungskaskade und der enzymatischen Wirkung von Thrombin.

Die Heparinwirkung, die 4-6 Stunden anhält, kann durch organische Proteinkationen (z.B. Protaminsulfat) antagonisiert werden. Der Abbau des Heparins erfolgt in der Leber über sogenannte Heparinasen. Eine Nebenwirkung des Heparins ist die Freisetzung und Aktivierung von Lipoproteinlipasen, die aus Chylomikronen und Very Low Density Lipoproteinen (VLDL) die Triglyceride und das Glycerin abspalten und so die Apoproteine der Klassen LDL und HDL bilden (90,104). Das HDL-Apoprotein ist ein quantitativ wichtiger Bestandteil der alpha-1-Globulinfraction und könnte auf diese Weise für den Konzentrationsanstieg dieser Fraction verantwortlich sein. Voraussetzung dafür sind die rasche Wirkung des Heparins auf die Lipoproteinlipasen und deren ausreichende Bioverfügbarkeit. Robinson zeigte in einer Untersuchung zu diesem Thema (90), daß die Lipoproteinlipasen in ausreichender Menge sowohl in der Plasmamembran der Fettzellen als auch in den Kapillarwänden der Blutgefäße vorhanden sind und nach hohen intravenösen Heparindosen rasch im Plasma ansteigen. Nur bei intravenöser Gabe sehr großer Heparinmengen, wie bei der systemischen Heparinisierung in unserer Untersuchung, wird die Lipoproteinlipase auch in der Leber nachweisbar (37,101,109). Eine weitere Bedingung für den Anstieg der alpha-1-Globuline durch die HDL-Apoproteine ist die rasche Spaltung der Lipoproteine in ihren Lipid- und Proteinanteil, was durch die hohe Enzymkonzentration im Plasma nach der systemischen Heparinisierung und das ausreichende Substratangebot gewährleistet sein dürfte.

Nach den Ergebnissen von Urban et al. (104) ist auch der Zeitraum von 10 Minuten zwischen Heparin-gabe und Blutentnahme in unserer Untersuchung ausreichend für diese "Heparinnebenwirkung". Alle anderen quantitativ wichtigen Proteine der alpha-1-Globulinfraction können nur über eine Erhöhung der Syntheserate in der Leber in ihrer Plasmakonzentration ansteigen. Hierfür ist aber ein Zeitraum von 10 Minuten sicherlich zu kurz.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß durch die systemische Heparinisierung in unserer Untersuchung die alpha-1-Globulinfraction im Plasma ansteigt. Dies beruht vermutlich auf einer Aktivierung der Lipoproteinlipasen durch das Heparin mit einer konsekutiven Erhöhung der abgespaltenen HDL-Apoproteine.

Zu c, Das Maximum der alpha-1-Globulinkonzentration im Plasma liegt in beiden Gruppen 24 Stunden nach Ende der Operation. Dieses Ergebnis unserer Studie deckt sich mit dem von Webber und Garnett (107), die bei Herzoperationen mit HLM am 1. postoperativen Tag die höchsten alpha-1-Globulinkonzentrationen im Plasma während des gesamten Überwachungszeitraums fanden. Leider wurden die Ursachen dafür nicht weiter diskutiert.

Unserer Meinung nach liegt 24 Stunden postoperativ eine - wenn auch nur gering ausgeprägte - Dysproteinämie im Sinne einer akut entzündlichen Reaktion bzw. als Folge einer ausgedehnten Gewebsschädigung vor. Entscheidend für diese Art der Dysproteinämie sind besonders die sogenannten "Akutphasenproteine" wie das saure alpha-1-Glykoprotein, das alpha-1-Antichymotrypsin und der alpha-1-Proteinaseinhibitor, wie das alpha-1-Antitrypsin heute bezeichnet wird. Das saure alpha-1-Glykoprotein entsteht bei ausgedehntem Gewebszerfall, wie er bei einer Herzoperation am Thorax oder an den Beinen durch die Entnahme der Venenbypässe entsteht. Das alpha-1-Antichymotrypsin wird ebenso wie der quantitativ bedeutenste Proteinaseinhibitor, das alpha-1-Antitrypsin, in der Leber synthetisiert. (98)

Diese drei Proteine werden als Folge der Gewebsschädigung vermehrt synthetisiert bzw. freigesetzt und erhöhen, nachdem der Dilutionseffekt durch die Hämokonzentration 24 Stunden postoperativ weitgehend ausgeglichen ist, die Konzentration der alpha-1-Globuline im Plasma über den präoperativen Kontrollwert.

Zu d, Die alpha-2-Globulinkonzentration im Plasma verhält sich während des gesamten Überwachungszeitraums bis 2 Stunden postoperativ gleichsinnig den beta- und gamma-Globulinen. 24 Stunden postoperativ zeigt sich dann in beiden Gruppen ein Konzentrationsabfall, der zwar statistisch nicht signifikant ist, aber eine deutliche Tendenz erkennen läßt. Unserer Meinung nach können als mögliche Ursachen dieses Phänomens die alpha-2-Haptoglobin und -Makroglobulinkonzentrationen im Plasma in Betracht:

- alpha-2-Haptoglobin

Dieses Protein bindet frei im Blut zirkulierendes Hämoglobin, das in unserer Untersuchung ja durch die maschinell induzierte Hämolyse und durch die Hämolyse nach Transfusionen vermehrt anfällt. Ist dieses Hämoglobin an das Haptoglobin gebunden, wird der Komplex im RES festgehalten und abgebaut. Somit wird das alpha-2-Haptoglobin im selben Maß abnehmen wie das freie Hämoglobin im RES abgebaut wird.

- alpha-2-Makroglobulin

Das alpha-2-Makroglobulin ist ein Proteinaseinhibitor wie das alpha-1-Antitrypsin. Nach den Untersuchungen von Steinbuch (98), Küppers (57) und Ohlsson (73) befinden sich 80% des alpha-2-Makroglobulins intravasal, während etwa 90% einer radioaktiv markierten alpha-1-Proteinaseinhibitorfraktion nach der i.v. Injektion sehr rasch im Extravasalraum zu finden sind. Es fand sich in diesen Untersuchungen eine höhere Affinität des Trypsins zum alpha-2-Makroglobulin

als zum alpha-1- Proteinaseinhibitor. Die beiden Proteinaseinhibitoren haben aus diesem Grund eine Aufgabenteilung, die nach Steinbuch (98) folgendermaßen aussieht:

Der alpha-1- Proteinaseinhibitor hat eine Carrierfunktion, in der er die Proteinasen gebunden nach intravasal transportiert, wo sie dann zum großen Teil auf das alpha-2- Makroglobulin übertragen werden. Die so entstandenen Komplexe werden schnell (Halbwertszeit $t_{1/2} = 10$ Minuten) im RES abgebaut, während der alpha-1- Proteinaseinhibitor weiter seiner Carrierfunktion im Plasma nachkommt.

Auf unsere Untersuchung übertragen würde das bedeuten, daß 24 Stunden nach Ende der Operation ein Großteil des alpha-2-Makroglobulins, das quantitativ den wichtigsten Teil der alpha-2- Globulinfraktion darstellt, abgebaut ist. Die Neusynthese in der Leber kann mit diesem Verbrauch nicht Schritt halten, weshalb die im Plasma zirkulierende Menge des alpha-2-Makroglobulins postoperativ abnimmt. Daraus folgt auch, daß die alpha-2-Globulinkonzentration 24 Stunden postoperativ niedriger ist als 2 Stunden postoperativ, wegen der alpha-1- Globulinkonzentration 24 Stunden nach Ende der Operation erst ihr Maximum erreicht.

Zum Abschluß der Diskussion um die Veränderungen der Plasmaproteine intra- und postoperativ ist nochmals die prozentuale Verteilung der Proteinfractionen vor und 24 Stunden nach der Operation gegenübergestellt.

	<u>Gruppe A</u>		<u>Gruppe B</u>	
	vor OP	nach OP	vor OP	nach OP
Albumin	66,4	70,2	64,6	68,6
alpha-1-Gl.	2,1	3,2	2,9	3,8
alpha-2-Gl.	6,8	4,6	7,5	5,5
beta-Gl.	8,4	6,6	8,3	6,8
gamma-Gl.	16,2	15,1	16,5	15,3
GE (g/100 ml)	6,44	5,91	6,36	5,98

Tabelle 20: Prozentuale Verteilung der Plasmaproteinfractionen prä- und 24 Stunden postoperativ in den Gruppen A und B.

4.3. Calcium

4.3.1. Einige Grundlagen aus der Physiologie

Das Calcium besitzt eine Vielzahl von biochemischen Funktionen im Organismus. Besonders wichtig ist es für die Knochenmineralisierung, die Erregung von Nerven und Muskelzellen, die Kontraktion des Herzens und für die Blutgerinnung. Weitgehend unbekannt ist noch die Rolle des Calciums als Informationsübermittler bei der Sekretion von Hormonen, Neurotransmittern und Enzymen(86).

Trotz dieser vielfältigen Aufgaben des Calciums und seines hohen Gesamtbestandes im menschlichen Organismus werden fast alle biochemischen Funktionen von nur 0,5 % des Gesamtkörpercalciums ausgeführt. Die unterschiedliche Verteilung des Calciums in den verschiedenen Geweben ist aus Tabelle 21 (nach 5) ersichtlich:

Gewebe	% KG	Calcium		%
		mmol/kg	mmol	
Knochen	10	4500	31350	99,5
Muskel	45	1,5	48	
EZF	20	2,5	35	0,5
ERY	3	0,02	0,04	
Andere	22	4,0	60	100
Gesamt	100	450	31500	

Tabelle 21: Gesamtbestand und Verteilung von Calcium im menschlichen Organismus.

Im Körper einer gesunden Normalperson finden sich ca. 30000 mmol Calcium, aber nur etwa 4800 mmol Natrium, 4200 mmol Kalium und 1300 mmol Magnesium. Von den 30000 mmol Calcium befinden sich entsprechend Tabelle 21 nur 150 mmol außerhalb des Skelettsystems. Die extrazelluläre Calciumkonzentration liegt bei 2,5 mmol/l, die intrazelluläre ist je nach Gewebe oft noch wesentlich geringer. Der Calciumpool, d.h. das sofort verfügbare Calcium beträgt 250 mmol und besteht neben dem intravasalen Anteil aus einem Teil des Bindegewebscalciums, aus dem Calcium der Zellmembranen und aus etwa 0,5 % des Knochencalciums, das nur locker in der Knochenmatrix verankert ist. Dieser Anteil befindet sich in einem dauernden Austausch mit dem extrazellulären Calcium, wodurch täglich etwa 50 mmol vom Knochen in den EZR und umgekehrt transportiert werden. Ein gesunder Erwachsener nimmt in unseren Breiten täglich etwa 25 mmol Calcium mit der Nahrung auf. Davon werden ca. 19 mmol wieder mit dem Stuhl ausgeschieden, 1 mmol durch die Haut abgegeben und die restlichen 5 mmol über die Nieren eliminiert. Im Normzustand ("steady state") wird das intestinal resorbierte Calcium über Nieren und Haut wieder ausgeschieden, so daß die Nettoaufnahme Null ist. Dies bedeutet, daß im steady state jede Knochenneubildung nur soviel Calcium benötigt wie gleichzeitig an einer anderen Stelle durch Knochenresorption freigesetzt wird. Das beweist die Theorie, daß zur Knochenneubildung im Kindesalter bzw. zur Frakturheilung vermehrt Calcium resorbiert oder vermindert ausgeschieden werden muß. Der Calciumpool des Organismus reicht dafür nicht aus.

Etwa 60 % der intravasalen Calciummenge ist ultrafiltrierbar und kann somit auch die Glomerulummembran in den Nieren passieren. Dazu eine tabellarische Zusammenstellung der einzelnen Calciumfraktionen nach (96):

	mmol/l	%
Freie Calciumionen	1,25	52
proteingebunden	0,90	38
komplexgebunden	0,25	10
davon:		
Ca-Hydrogencarbonat	0,10	
Ca-Phosphat	0,04	
Ca-Citrat	0,04	
undefiniert	0,07	
<u>total</u>	2,40	100
<u>davon:</u>		
diffusibel	1,50	62

Tabelle 22: Aufteilung der verschiedenen Unterfraktionen des Calciums im Serum bei einer gesunden Normalperson.

Bei einem gesunden Erwachsenen werden täglich etwa 250 mmol Calcium glomerulär filtriert, wovon dann 99 % tubulär rückresorbiert werden müssen. Angesichts des relativ niedrigen extrazellulären Calciumspiegels hat die Niere hier also eine wichtige Aufgabe in der Calciumhomöostase des Organismus. Die Niere ist allerdings nur eines der Erfolgsorgane, die der Steuerung des Calciumgleichgewichts durch die Hormone Calcitonin, Parathormon und 1,25 Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D) unterliegen.

a, Parathormon

Das Parathormon (PTH) ist ein Peptidhormon, das in den Nebenschilddrüsen gebildet wird. Synthese und Ausschüttung des Hormons werden durch die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums in der extrazellulären Flüssigkeit reguliert. Ein Absinken des ionisierten Plasmacalciumspiegels wird innerhalb von Minuten mit einer erhöhten PTH-Sekretion beantwortet(6). Die Halbwertszeit des PTH liegt zwischen 10 und 20 Minuten, es wird im Blut rasch in kleinere Fragmente aufgespalten, deren sogenanntes C-terminales Fragment mit einem kreuzreagierenden spezifischen Antikörper nachzuweisen ist. Das PTH und sein biologisch aktives N-terminales Fragment mobilisieren Calcium aus dem Knochen, steigern die intestinale Calciumresorption und fördern die tubuläre Rückresorption von Calcium in der Niere. Eine andere Wirkung des PTH ist eine Senkung des Phosphatspiegels im Blut durch eine Erhöhung der Phosphatausscheidung über die Nieren, wodurch eine Komplexbildung des Phosphats mit dem Calcium im Blut verhindert wird. Durch eine solche Komplexbildung würde dann auch der biologisch aktive Teil des Plasmacalciums, das ionisierte Calcium abnehmen. Alle Wirkungen des PTH werden über zyklisches AMP vermittelt. Bei hohen Plasmakonzentrationen des ionisierten Calciums wird die Synthese und die Ausschüttung von PTH gebremst(37).

b, Calcitonin

Calcitonin ist ebenfalls ein Peptidhormon, das von den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Es fungiert als Antagonist des PTH und wird bei erhöhten Konzentrationen des ionisierten Calciums im Vollblut ausgeschüttet. Der Wirkungseintritt des Calcitonins ist schneller und seine Halbwertszeit kürzer als beim PTH. Calcitonin vermehrt den Einbau von Calcium in den Knochen bzw. verringert den Knochenabbau mit konsekutiver Calciumfreisetzung durch eine Hemmung der Osteoklastenaktivität. Zusätzlich kann Calcitonin die tubuläre Calciumrückresorption in der Niere senken und so die Calciumausscheidung über den Harn erhöhen.

c, 1,25-Dihydroxycholecalciferol

Das Vitamin D₃ wird einerseits mit der Nahrung (Eier, Milch und Milchprodukte) aufgenommen, andererseits unter Sonneneinstrahlung in der Haut aus einem Provitamin gebildet. Anschließend wird das Vitamin in zwei Stufen in der Leber und in den Nieren hydroxyliert und so in seine biologisch wirksame Form umgewandelt. Das 1,25-Dihydroxycholecalciferol wirkt einerseits auf das Dünndarmepithel, wo unter seinem Einfluß vermehrt Calcium absorbiert wird, andererseits steigert es den Plasmacalciumspiegel durch erhöhte Calciummobilisation aus dem Knochen. Hierbei hat es allerdings nur einen permissiven Einfluß, unter welchem PTH Calcium aus dem Knochen freisetzen kann (37,72).

Abgesehen von diesen 3 Hauptregulatoren der Calciumhomöostase im Organismus unterliegt der Knochenstoffwechsel mit allen seinen Auswirkungen auf den Plasmacalciumspiegel dem Zusammenspiel von Wachstumshormon (STH), Schilddrüsenhormonen (T₃, T₄), sowie Glukokortikoiden. Diese Hormone hemmen ebenso wie einige Diuretika (u.a. Furosemid) die tubuläre Calciumrückresorption und erhöhen so die Ausscheidung von Calcium über die Nieren.

4.3.2. Gesamtcalcium und seine Fraktionen

Wie aus der Tabelle 22 (Seite 39) ersichtlich gibt es empirische Durchschnittswerte für die einzelnen Fraktionen des Calciums im Plasma. Seit der Arbeit von Mc Lean und Hastings (66) weiß man um die physiologische Bedeutung des Calciums, genauer gesagt, der ionisierten Fraktion des Calciums im Plasma. Seit diesen Untersuchungen wird das ionisierte Calcium als biologisch aktiver Teil des Gesamtplasmacalciums bezeichnet. Es entspricht - je nach Studie - zwischen 50 und 60 % des Gesamtplasmacalciums. Der nicht ionisierte, also gebunden im Plasma vorliegende Teil des Gesamtcalciums ist teilweise an Proteine, teilweise komplexgebunden und somit nur in seinem komplexgebundenen Anteil ultrafiltrierbar und als nicht ionisierte Fraktion biologisch nicht aktiv.

Untersuchungen über die Normalwerte für das Gesamtcalcium und seine Fraktionen durch Drop et al. (21) und Moore (69) kamen unabhängig voneinander zu dem Ergebnis, daß es bei gesunden Erwachsenen eine feste Relation zwischen den einzelnen Fraktionen des Plasmacalciums gibt. Drop et al. (21) fanden zusätzlich noch eine sehr geringe Variationsbreite des ionisierten Calciums im Plasma von 100 gesunden erwachsenen Probanden, was die These einer festen Relation zwischen den Calciumfraktionen bestätigte.

Zwischen dem proteingebundenen und dem ionisierten Calcium besteht eine Abhängigkeit, die nach dem Massenwirkungsgesetz folgendermaßen darzustellen ist (nach 69):

$$K = \frac{\text{ionisiertes Calcium} \times \text{Proteinbindungsstellen}}{\text{proteingebundenes Calcium}}$$

Voraussetzung für die Bestimmung des proteingebundenen Calciums ist, daß man das ionisierte Plasmacalcium selektiv messen kann. In der Vergangenheit wurde bis auf einige wenige Ausnahmen in der klinischen Forschung meist die Gesamtplasmacalciumkonzentration als Parameter der biologischen Wirkung gemessen und für eventuelle therapeutische Konsequenzen herangezogen. Das Problem der selektiven Messung des aktiven ionisierten Calciums im Blut führte zur Entwicklung ionenselektiver Elektroden, mit denen auch Drop et al. (21) und Moore (69) ihre Messungen durchführten. Hierbei ergaben sich "Normalwerte" für das ionisierte Calcium von $1,12 \pm 0,02$ mmol/l bei Drop et al. (21) und $1,14 \pm 0,13$ mmol/l bei Moore (69). In einer anderen Untersuchung (in vitro) fand Heining (38) mit einer ionenselektiven Elektrode der Fa. ORION einen Normbereich für das ionisierte Calcium zwischen 1,14 und 1,25 mmol/l. Die von uns verwendete Elektrode zur Messung des ionisierten Calciums der Firma RADIOMETER ergab die als "Normwerte" herangezogenen präoperativen Kontrollwerte von $1,26 \pm 0,03$ mmol/l in beiden Gruppen. Damit liegen unsere Werte für das ionisierte Calcium durchschnittlich um 0,1 mmol/l höher als die Normwerte der anderen Arbeitsgruppen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Sigaard-Andersen (96), der allerdings bei vergleichenden Messungen mit der Radiometerelektrode und anderen Elektroden keinen Grund für diese Abweichung finden konnte. Der gebundene - nicht ionisierte - Anteil des Gesamtcalciums zerfällt ja nochmals in 2 Teile (Tabelle 22, Seite 39), den proteingebundenen und den komplexgebundenen. Der komplexgebundene Anteil besteht aus den Calciumionen, die an Phosphat, Bicarbonat, Citrat, Laktat und Sulfat (69) gebunden sind, und ist diffusibel bzw. ultrafiltrierbar. Die Proteinbindung des Calciums erfolgt an Albumin und an Globuline, wobei die Gammaglobuline abgesehen von pathologischen Paraproteinen kein Calcium binden können (37). Moore schloß aus seinen Untersuchungen, daß es eine feste Beziehung zwischen albumin- und globulingebundenem Calcium gibt und stellte folgende Gleichung auf:

$$\text{proteingebundenes Calcium} = 0,019 \text{ Alb} + 0,004 \text{ Glob}$$

Seinen Ergebnissen zu Folge beträgt also die Bindung des Calciums an die Globuline etwa 10-20 % der Gesamtproteinbindung, 80-90 % sind an die Plasmaalbumine gebunden. Damit wird die Bedeutung der Plasmaproteinkonzentration und insbesondere der Plasmaalbuminkonzentration für das Calcium und seine Fraktionen deutlich. Unsere präoperativen Ausgangswerte für Gesamteiweiß, Albumin und die Globulinfractionen entsprechen den Normalwerten anderer Untersuchungen (4,5). Die Gesamtcalciumkonzentration im Plasma, deren Normbereich in den Lehrbüchern der Physiologie und klinischen Chemie mit 2,05 - 2,65 mmol/l angegeben wird, liegt z.B. in der

Studie von Moore (69) mit $2,47 \pm 0,29$ mmol/l höher als in der von Drop et al. (21) mit $2,32 \pm 0,03$ mmol/l. Wir haben mit den präoperativen Kontrollwerten (A: $2,20 \pm 0,19$ mmol/l; B: $2,18 \pm 0,13$ mmol/l) weitaus niedrigere "Normalwerte", die aber immer noch im Normbereich liegen. In unserer Studie handelt es sich allerdings um Patienten, während Drop et al. und Moore gesunde Normalpersonen untersuchten. Der in unserer Studie niedrigere Ausgangswert ist möglicherweise durch eine langdauernde präoperative diuretische Therapie bedingt (z.B. Hypertoniebehandlung, Seite 5), oder durch eine längerdauernde Reduktionsdiät, der sich einige der Patienten im Rahmen der Operationsvorbereitung unterziehen mußten, zu erklären.

Angeichts dieser relativ niedrigen Gesamtcalciumkonzentrationen sind die hohen Plasmakonzentrationen des ionisierten Calciums (A und B: $1,26 \pm 0,03$ mmol/l), die denen gesunder Normalpersonen entsprechen, umso erstaunlicher. Aufgrund dieser Calciumwerte ergibt sich in unserer Untersuchung ein präoperativer Anteil des ionisierten am Gesamtplasmacalcium von $57,6 \pm 4,18$ % (A) und $58,0 \pm 2,90$ % (B) (Tabelle 15 im Anhang). Diese Werte sind zwar höher als in Tabelle 22 (Seite 39) angegeben, entsprechen aber den Ergebnissen von Betz (5), der in unserem Labor mit demselben Meßgerät bei polytraumatisierten Patienten auf der Intensivstation einen Wert von 52 % für den Anteil des ionisierten am Gesamtcalcium errechnete.

Ausgehend von diesen Kontrollwerten vor Narkoseeinleitung zeigen Gesamt- und ionisiertes Calcium in der Vorbypassperiode einen deutlichen Konzentrationsabfall im Plasma, der jedoch für die einzelnen Fraktionen unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Der Konzentrationsabfall des Gesamtcalciums in der Vorbypassphase setzt sich aus einer geringen Abnahme der ionisierten und einer stärkeren Abnahme der gebundenen Fraktion zusammen. Dies führt zu einer Erhöhung des prozentualen Anteils des ionisierten am Gesamtcalcium in Gruppe A von $57,6 \pm 4,18$ % auf $62,5 \pm 6,49$ % und in Gruppe B von $58,0 \pm 2,9$ % auf $63,3 \pm 5,39$ %. Bei genauer Analyse dieses Phänomens unter Anwendung der Formel nach Moore (69)

$$\text{proteingebundenes Calcium} = 0,019 \text{ Alb} + 0,004 \text{ Glob}$$

zeigt sich, daß der Konzentrationsabfall des Gesamtcalciums in der Vorbypassperiode unserer Untersuchung durch die Konzentrationsabnahme von Plasmaalbumin und -globulin und der daran gebundenen Calciumfraktion verursacht wird.

In Gruppe A würde sich bei präoperativ gemessenen 42,8 g/l Albumin und 21,6 g/l Globulin die proteingebundene Calciumfraktion nach Moore (69) dann so berechnen lassen:

$$\begin{aligned} \text{proteingebundenes Calcium} &= 0,019 \times 42,8 + 0,004 \times 21,6 \\ &= 0,90 \text{ mmol/l} \end{aligned}$$

Am Ende der Vorbypassperiode wäre bei einer Albuminkonzentration von 33,9 g/l und einer Globulinkonzentration von 17,5 g/l die proteingebundene Calciumfraktion nach Moore (69):

$$\begin{aligned} \text{proteingebundenes Calcium} &= 0,019 \times 33,9 + 0,004 \times 17,5 \\ &= 0,71 \text{ mmol/l} \end{aligned}$$

Somit würde der Konzentrationsabfall des proteingebundenen Calciums etwa 0,19 mmol oder 21,2 % des Ausgangswerts betragen und wäre die Ursache für die Zunahme des prozentualen Anteils des io-

nisieren am Gesamtcalcium. Bis zum Beginn der EKZ gilt für die Gruppe B dasselbe, da bei nahezu identischen präoperativen Ausgangswerten für Gesamtcalcium, ionisiertes Calcium, Albumin und Globuline im Plasma, bei gleicher Infusionsregime in der Vorbypassperiode und bei - geschätzt - gleichem operativen Blutverlust in dieser Phase die Hämodilution in beiden Gruppen gleich ausgeprägt war.

Mit Beginn der EKZ fiel durch die akut einsetzende massive Hämodilution in beiden Gruppen die Plasmakonzentration des Gesamt- und des ionisierten Calciums nochmals stark ab. Die folgende Abbildung 27 soll die 2 Hauptunterschiede im Plasmacalcium und seinen Fraktionen zwischen den beiden Gruppen verdeutlichen:

a, Die Gesamtcalciumkonzentration im Plasma fällt in Gruppe A stärker als in Gruppe B.

b, Die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums fällt in Gruppe B stärker als in Gruppe A.

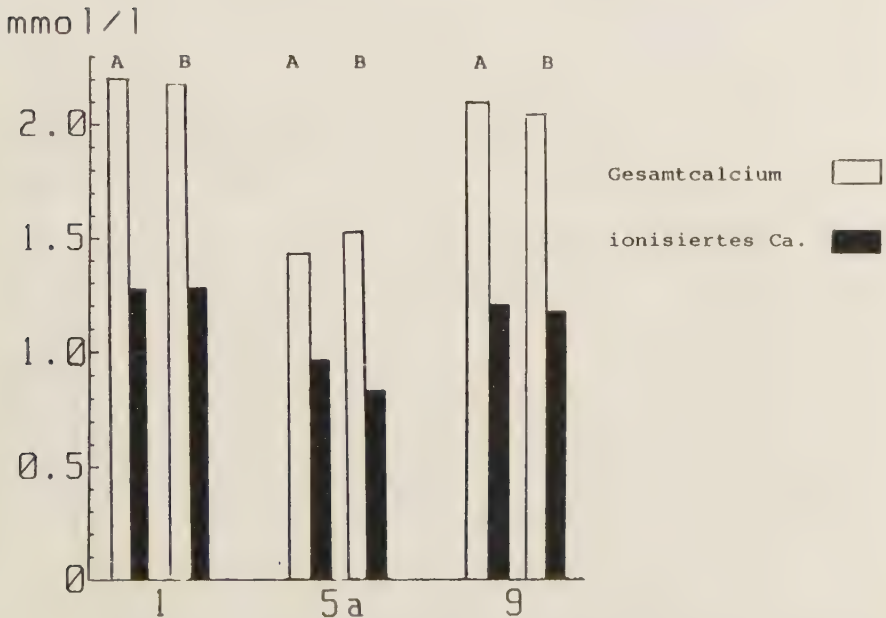


Abbildung 27: Säulendarstellung der Plasmakonzentrationen von ionisiertem und Gesamtcalcium in mmol/l in den Gruppen A und B präoperativ (1), 5 Minuten nach Beginn der EKZ (5a) und 24 Stunden postoperativ.(9).

Zu a, In Gruppe B enthält die HLM-Füllung 500 ml ACD-Blut und insgesamt 0,57 mmol Gesamtcalcium gegenüber 0,05 mmol in Gruppe A (Seite 5). Der unterschiedliche Gesamtcalciumspiegel nach Einsetzen der EKZ ist durch diese Differenz gut zu erklären und stimmt auch mit den Ergebnissen anderer Autoren überein. Westhorpet al. (108) gaben in ihrer Untersuchung bei Operationen mit EKZ einer nur mit kristalloiden Lösungen gefüllten HLM von 2 Litern 250 mg Calciumchlorid zu, so daß nur ein sehr geringer Konzentrationsabfall des Gesamtcalciums im Plasma auftrat. Gray et al. (35) fanden dagegen bei einer calciumfreien, rein kristalloiden HLM-Füllung von 1,8 Litern eine statistisch signifikante Abnahme der Gesamtplasmacalciumkonzentration nach Beginn der EKZ, die unseren Ergebnissen entspricht.

Die Plasmakonzentration des Gesamtcalciums während der EKZ ist demzufolge abhängig von der Plasmakonzentration des Gesamtcalciums vor der EKZ und von der Gesamtcalciumkonzentration in der HLM-Füllung.

Zu b, Die Konzentrationsabnahme des ionisierten Calciums in der Gruppe A ist wahrscheinlich ein reiner Dilutionseffekt. In Gruppe B dagegen wurde neben dieser Dilution durch die HLM-Füllung das ionisierte Calcium im Plasma zusätzlich noch durch das Citrat der ACD-Blutkonserve reduziert, da sich Calciumcitratkomplexe bildeten (10,11). Dadurch verringerte sich in Gruppe B nach Beginn der EKZ nicht nur die absolute Plasmakonzentration des ionisierten Calciums, sondern auch der prozentuale Anteil des ionisierten am Gesamtcalcium, während dieser Anteil zum gleichen Zeitpunkt in Gruppe A anstieg (Tabelle 15 im Anhang). Das gebundene Calcium blieb in Gruppe B nach Einsetzen der EKZ mit $0,71 \pm 0,07$ mmol/l konstant, während es in Gruppe A zum selben Zeitpunkt von $0,73 \pm 0,14$ mmol/l auf $0,44 \pm 0,16$ mmol/l abfiel (Tabelle 16 im Anhang).

Die hohe Plasmakonzentration des gebundenen und die deutliche Abnahme des ionisierten Calciums in der Gruppe B zu Beginn der EKZ beruhte unserer Meinung nach einerseits auf der Calciumcitratkomplexbildung, andererseits auf der vermehrten Calciumproteinbindung. Zu diesem Zeitpunkt war die Plasmaproteinkonzentration in Gruppe B höher als in Gruppe A, was auf dem Proteingehalt der ACD-Blutkonserve beruht. Durch diese, statistisch nicht signifikante, Erhöhung der Proteinbindungsstellen für Calcium wurde die Fraktion des gebundenen Calciums vergrößert. Dies wird auch durch die Arbeit von Auffant et al. (3) bestätigt, der einer rein kristalloiden HLM-Füllung von 2 Litern 12,5 g Humanalbumin zusetzte und nach Beginn der EKZ eine starke Abnahme der ionisierten Calciumkonzentration in Plasma fand, die durch die Hämodilution allein nicht erklärbar war und auf eine vermehrte Calciumproteinbindung zurückgeführt wurde.

Kovalik (56) fand bei seiner Studie an Patienten im hypovolämischen Schock während der Reanimation, daß die Patienten, die Humanalbumin erhielten, niedrigere Plasmakonzentrationen des ionisierten Calciums aufwiesen als die nicht mit Humanalbumin behandelte Kontrollgruppe.

Im Gegensatz zur Gruppe B zeigte sich zu Beginn der EKZ in Gruppe A ein Anstieg des prozentualen Anteils des ionisierten am Gesamtcalcium bei gleichzeitiger Abnahme der

absoluten Plasmakonzentration des ionisierten Calciums. Dieser Anstieg ist unserer Meinung nach durch die Abnahme der proteingebundenen Fraktion als Folge der dilutionsbedingten Verringerung der Proteinbindungsstellen für das ionisierte Calcium zu erklären.

Die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums während der EKZ ist demzufolge abhängig von der Plasmakonzentration des ionisierten Calciums vor der EKZ, von der Hämodylution mit Abnahme der Proteinbindungsstellen für Calcium und von der Calciumcitratkomplexbildung.

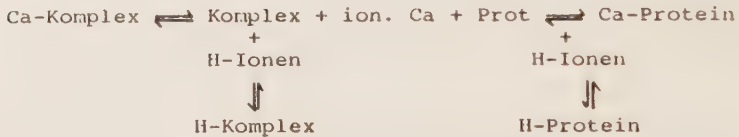
In der Nachbypassperiode fanden wir einen langsamen aber konstanten Anstieg aller Calciumfraktionen, wobei sich auch die Relation der einzelnen Fraktionen zueinander wieder dem präoperativen Niveau annähert. In dieser Phase unterscheidet sich unsere Untersuchung von fast allen anderen Studien bei Operationen mit EKZ, die meist prophylaktisch wegen einer möglichen Kontraktilitätsschwäche des Myokards in der Nachbypassphase Calcium intravenös verabreichten. Aus diesem Grund hatten Davies und Poole-Wilson (19), Heller et al. (40) und Westhorpe et al. (108) postoperativ höhere Gesamtcalciumspiegel im Plasma als präoperativ. Nur in der bereits zitierten Arbeit von Gray et al. (35) wurde auf die intravenöse Gabe von Calcium verzichtet, weshalb die Ergebnisse in der Nachbypassperiode in dieser Studie gut mit unseren vergleichbar sind. Übereinstimmend mit uns fanden Gray et al. (35) einen kontinuierlichen Anstieg aller Calciumfraktionen nach Ende der EKZ. Dies ist sicher auch eine Folge der unter 4.1. diskutierten Hämokonzentration. Daneben erhöhte der Abbau des Citrats (4.3.3.) wieder den ionisierten Calciumspiegel in Gruppe B und die Zunahme der Plasmaproteinkonzentration steigerte die proteingebundene Calciumfraktion in beiden Gruppen. Gray et al. (35) forderte in seiner Arbeit einen PTH-Konzentrationsanstieg im Plasma als Folge der Abnahme des ionisierten Calciums während der EKZ. Braimbridge et al. (8) konnte diesen Anstieg in ihrer Arbeit über das Calcium in der Herzchirurgie sogar messen und Chambers berichtete in zwei Arbeiten (14,15) zu diesem Thema ebenfalls über PTH-Konzentrationszunahmen während und nach EKZ. Inwieweit das PTH in unserer Untersuchung den Anstieg des Calciums und seiner Fraktionen nach Ende der EKZ mitbeeinflusst hat, können wir aufgrund unserer Studie nicht abschätzen, da die PTH-Spiegel nicht gemessen wurden.

24 Stunden nach Operationsende zeigte sich in beiden Gruppen bei noch gering unter dem präoperativen Kontrollwert liegenden Plasmakonzentrationen von Gesamt- und ionisiertem Calcium eine "normale" Relation dieser beiden Fraktionen zueinander (Abbildung 27, Seite 43). Dies bedeutet, daß die Homöostase der Relation der einzelnen Calciumfraktionen zueinander die Einflüsse der Operation mit EKZ bereits 24 Stunden postoperativ wieder ausgeglichen hat.

4.3.3. Ionisiertes Calcium und Citrat

Wie aus Tabelle 22 auf Seite 39 ersichtlich, spielt die citratgebundene Calciumfraktion beim gesunden Erwachsenen nur eine untergeordnete Rolle, da sie nur etwa 1,6 % des Gesamtplasmacalciums ausmacht. Im Verlauf von Bluttransfusionen mit ACD- und CPD-Blut werden dem Organismus große Mengen von Citrat zugeführt. Die Auswirkungen dieser Citratgabe auf die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums und auf hämodynamische Parameter (Blutdruck,

Auswurfraction des Herzens) sind Gegenstand vieler Untersuchungen (29,42,44,53,59,64,84,101,106). Während Bunker (10,11) einen deutlichen Zusammenhang zwischen Citratgabe, Abnahme der ionisierten Calciumfraction im Plasma und einer Verschlechterung der Hämodynamik darstellen konnte, fand Howland (45) keine Veränderungen hämodynamischer Funktionen während und nach Transfusionen von Citratblut. Abbott (1) stellte aufgrund seiner Arbeit über den intraoperativen Verlauf von Citrat- und Calciumspiegel im Plasma während EKZ und Massivtransfusionen folgende Gleichung für das Gleichgewicht zwischen komplex- und proteingebundenem Calcium einerseits und dem ionisierten Calcium andererseits auf:



Normalerweise ist ja das Calcium als komplexgebundene Fraction an Carbonat, Phosphat und Laktat gebunden (28). Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen aber in Übereinstimmung mit denen von Abbott (1) folgende Besonderheit:

Die komplexgebundene Calciumfraction steigt im Rahmen von Massivtransfusionen oder der "Bolusgabe" von 500 ml ACD-Blut durch das dann gebildete Calciumcitrat auf Kosten der ionisierten Calciumfraction an.

In unserer Untersuchung bedeutet das, daß die gebundene Calciumfraction zu diesem Zeitpunkt durch das citratgebundene Calcium trotz der allgemeinen Hämodilution konstant bleibt (Tabelle 16 im Anhang). Wenn man die Formel nach Moore (69) zur Berechnung des proteingebundenen Calciumanteils zum Zeitpunkt 5a anwendet, so würde sich in Gruppe A ein proteingebundener Calciumanteil von etwa 0,39 mmol/l und damit ein komplexgebundener von 0,05 mmol/l ergeben (nicht ion.Ca - proteingebundenes Ca = komplexgebundenes Ca). Nach dieser Berechnung wäre gleichzeitig in Gruppe B bei 0,71 mmol/l nicht ionisiertem und 0,45 mmol/l gebundenem Calcium (nach 69) die komplexgebundene Fraction 0,26 mmol/l.

Unter Berücksichtigung der Arbeiten von Pedersen (74-83) kann man das in Gruppe B als Abfall der Albuminbindungsstellen für Calcium bei gleichzeitiger Erhöhung des Plasmacitratangebots interpretieren. Diese hohen Plasmacitrat Spiegel 5 Minuten nach Beginn der EKZ in Gruppe B führen zu einer "Umverteilung" von proteingebundenem zu komplexgebundenem Calcium. Dabei sehen wir in unserer Untersuchung im Gegensatz zu der von Abbott (1) keinen konstanten Plasmaspiegel des ionisierten Calciums, da ja die von ihm hierfür geforderte Transfusionsgeschwindigkeit von 30 ml ACD-Blut pro kg KG und Stunde nicht eingehalten wurde.

Aus diesem Grund fällt also die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums in Gruppe B auf $0,79 \pm 0,1$ mmol/l ab, während die Plasmacitratkonzentration auf das 12-fache ihres Ausgangswerts ansteigt. (Abbildung 20 auf Seite 24)

Dieser hohe Plasmacitratspiegel fiel zunächst sehr rasch bis etwa 60 Minuten nach Beginn der EKZ auf das 4-fache des Ausgangswerts ab. Dann fand nur noch eine langsame, aber kontinuierliche Abnahme der Plasmacitratkonzentration statt, da mit einer geringen Transfusionsgeschwindigkeit weiter Blutkonserven gegeben wurden. (Tabelle 2 im Anhang)

Hinkle und Cooperman stellten bei ihren Untersuchungen (42) über die Auswirkungen von ACD-Bluttransfusionen fest, daß die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums nach Beendigung einer Bluttransfusion innerhalb von 10 Minuten wieder ihren Ausgangswert erreicht, weil in dieser kurzen Zeit das Citrat aus dem Blut eliminiert werden kann.

In unserer Gruppe B ist dieser rasche Abbau des Citrats nicht nachweisbar, was einerseits durch die weitere Zufuhr von Citrat über Bluttransfusionen (Tabelle 2 im Anhang), andererseits durch die Ergebnisse von Denlinger et al. (20) und Kahn (51) hinreichend erklärt wird. Diese beiden Studien über Massivtransfusionen von ACD-Blutkonserven bei Menschen zeigten, daß die Eliminationsrate des zirkulierenden Plasmacitrats von dem Enzym Aconitase abhängt, das in der Leber, in der Niere und im Muskel vorkommt und Citrat unter Abspaltung von Cis-Aconitat in Isocitrat umwandelt. Die Funktion dieses Enzyms ist von der Durchblutung der genannten Gewebe und vom pH-Wert abhängig und bei Hypothermie stark reduziert. Die Hypothermie war ja in unserer Untersuchung während der ersten 30 Minuten der EKZ mit 31 Grad Celsius sehr deutlich (Tabelle 19 im Anhang), wogegen der pH-Wert immer im Normbereich lag (Tabelle 18 im Anhang). Die Durchblutung von Leber, Niere und Muskel ist systolischen Blutdruck abhängig, den während der EKZ die HLM produziert und der in unserer Untersuchung etwa 90 mmHg betrug.

Aufgrund dieser Erkenntnisse über den Citratabbau könnte die Verzögerung der Elimination des Plasmacitrats in der Gruppe B eine Folge der Hypothermie und der reduzierten Durchblutung der Gewebe und Organe des Citratabbaus sein.

Nach Howland (45) wird das Citrat größtenteils in der Leber abgebaut. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Studie von Marquez et al. (64), die bei Lebertransplantationen zeigen konnten, daß die Reduktion des ionisierten Plasmacalciums durch Citratblut vom jeweiligen Funktionszustand der Leber abhängt. Vor der Explantation des "alten" Organs zeigte sich eine geringe Citrateliminationsrate, im explantierten Zustand fanden sich die höchsten Plasmakonzentrationen von Citrat und die niedrigsten des ionisierten Calciums und nach der erfolgreichen Transplantation sahen Marquez et al. den raschen Abbau des erhöhten Plasmacitratspiegels. Nach Howland (43,44) kann eine gesunde Leber Plasmacitratkonzentrationen bis zum 100-fachen der Norm abbauen. In unserer Studie lag die Maximalkonzentration des Plasmacitrats ca. beim 12-fachen des Normalwerts in Gruppe B und beim 3-fachen in Gruppe A. Dieses Maximum in Gruppe A lag allerdings erst 2 Stunden nach Operationsende vor, da ja in dieser Gruppe erst zu Ende der EKZ mit der Transfusion von Blutkonserven begonnen wurde (Tabelle 2 im Anhang). Obwohl zu diesem Zeitpunkt also das Plasmacitrat in Gruppe A deutlich - statistisch aber nicht signifikant - höher war ($0,294 \pm 0,118$ mmol/l) als in Gruppe B ($0,206 \pm 0,068$ mmol/l) waren die Plasmakonzentrationen des ionisierten Calciums in beiden Gruppen etwa gleich (A: $1,07 \pm 0,08$ mmol/l; B: $1,09 \pm 0,04$ mmol/l). Wir folgern daraus, daß - entsprechend den Ergebnissen von Cooper et al. (16) und Drop (24) - bei langsamer Transfusion von ACD- und

CPD-Blutkonserven unter sonst physiologischen Bedingungen (Körpertemperatur, Leberdurchblutung) die Calciumcitratkomplexbildung geringer ist als bei rascher Transfusion (20,22,42).

Die häufig zitierten hämodynamischen Folgen einer raschen Transfusion von Citratblut (16,20,43,51) waren in unserer Untersuchung nicht nachweisbar, da die Pumpfunktion zum Zeitpunkt der höchsten Plasmacitrat Spiegel vollständig von der HLM übernommen worden war. Drop und Scheidegger (22) schlossen aufgrund ihrer Versuche mit Bluttransfusionen bei Hunden einen direkten kreislaufdepressiven Effekt des Citrats aus. Sie zeigten, daß das Citrat nur durch eine signifikante Reduktion der Plasmakonzentration des ionisierten Calciums einen depressiven Effekt auf das kardiovaskuläre System haben kann.

Die Abhängigkeit des ionisierten Calciums von der Plasmacitratkonzentration wurde bereits von Szymanski (100) nachgewiesen, der bei seinen Untersuchungen mit ACD- und CPD-Blutkonserven eine enge negative Korrelation zwischen Plasmacitrat und ionisiertem Plasmacalcium fand. Wir sahen in unserer Gruppe B eine ähnliche Korrelation, wogegen in Gruppe A keine Abhängigkeit dieser beiden Plasmakonzentrationen voneinander nachweisbar war. Dies liegt unserer Meinung nach daran, daß in Gruppe A langsamer, weniger und später intraoperativ transfundiert wurde (Tabelle 2 im Anhang).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Abnahme der Plasmakonzentration des ionisierten Calciums in Gruppe B neben Hämodilution und Proteinbindung vor allem auf die Calciumcitrat-Komplexbildung zurückzuführen ist. Der Verlauf der Plasmacitrat Spiegel und des ionisierten Plasmacalciums in beiden Gruppen zeigt, daß die Calciumcitratkomplexbildung von der Transfusionsgeschwindigkeit und von der hepatischen Eliminationsrate des Citrats abhängig ist. Hämodynamische Folgen der Bluttransfusionen konnten in unserer Untersuchung nicht beobachtet werden, was nicht zuletzt auf den maschinell gestützten Kreislauf während der höchsten Plasmacitrat Spiegel zurückzuführen ist.

4.3.4. Ionisiertes Calcium, pH-Wert und Körpertemperatur

Im Calcium Analyzer der Firma RADIONETER werden ionisiertes Calcium und pH-Wert bei 37 Grad Celsius gemessen, wobei sich für den pH während des gesamten Überwachungszeitraums in beiden Gruppen ein gleichsinniger Verlauf innerhalb des Normbereichs zeigte (Abbildung 21 auf Seite 25 und Tabelle 18 im Anhang). Dagegen lag während der EKZ in beiden Gruppen eine deutliche Hypothermie bis etwa 30 Grad Celsius vor, die nach Cotzee et al. (17) die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums über die PTH-Sekretion, den pH-Wert und die Proteinbindung verändern kann. Cotzee et al. (17) schlossen aus ihren Ergebnissen, daß die Werte für das ionisierte Calcium im Plasma bei aktueller Körpertemperatur gemessen höher wären als wenn sie im Calcium Analyzer auf 37 Grad erwärmt bzw. das Ergebnis auf 37 Grad Celsius umgerechnet werden würde. Auch nach den Untersuchungen von Fogh-Andersen et al. (28) und Heining (38) zeigt das ionisierte Calcium eine negative Abhängigkeit von der Körpertemperatur, die durch eine Verringerung der proteingebundenen Calciumfraktion unter Hypothermie verursacht wird. Das Problem der Temperaturkorrektur von Meßparametern im Blut haben Ream (87) und Williams (111) anhand des pH-Werts und der pCO₂-Konzentration behandelt. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, daß

sich in der Hypothermie das Bezugssystem dieser Parameter ändert und andere Null- und Normwerte gelten. Deswegen betrachten sie unter hypothermen Bedingungen den pH-Wert als normal, der bei 37 Grad Celsius gemessen im Normbereich liegt. Da die pH-Werte bei 37 Grad gemessen in unserer Untersuchung in beiden Gruppen immer im Normbereich lagen, ist keine Beeinflussung des ionisierten Plasmacalciums durch pH-Schwankungen anzunehmen. Nach Cotzee et al.(17), Fogh-Andersen et al.(28) und Heining (38) ändert sich unter Hypothermie auch für das ionisierte Plasmacalcium der Normbereich. Aus diesem Grund und wegen der komplexen Vorgänge während der EKZ können wir keine Aussagen über die Einflüsse der Hypothermie auf das ionisierte Plasmacalcium machen. Die von anderen Autoren teilweise theoretisch errechneten pH- und temperaturabhängigen Veränderungen des ionisierten Calciums im Plasma (4,28,38,92,96,102) können wir deswegen auch nicht bestätigen.

4.3.5. Gesamtcalcium, ionisiertes Calcium, Heparin und Protamin

Der Einfluß des Heparins auf die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert (9,12,17,21,58,62,69,85,104). Deswegen war es ein Ziel unserer Untersuchung, Zusammenhänge zwischen der systemischen Heparinisierung mit 375 IE/kg KG und dem Verhalten des ionisierten Calciums im Plasma darzustellen. Wir haben deswegen 5 Minuten vor und nach der Heparinisierung, die als Bolusgabe erfolgte, Blut entnommen und das Plasmacalcium und seine Fraktionen bestimmt. Es zeigte sich in beiden Gruppen weder beim Gesamtcalcium noch beim ionisierten Calcium (Abbildungen 16 und 17, Seite 21) eine Abnahme der Plasmakonzentration wie sie nach den Ergebnissen anderer Untersuchungen (9,12,17,58,69,104) zu erwarten gewesen wäre. Drop und Fuchs (21) fanden bei ihrer Arbeit über die Auswirkungen der systemischen Heparinisierung (340 IE/kg KG) auf das ionisierte Plasmacalcium keine statistisch signifikanten Veränderungen im ionisierten Plasmacalcium. In derselben Arbeit wurde jedoch bei in vitro Versuchen eine heparininduzierte Abnahme des ionisierten Calciums gezeigt. Moore (69) nahm an, daß ein Calcium-heparinkomplex die Ursache für die Abnahme der ionisierten Calciumkonzentration in einer standardisierten Lösung war, der Heparin in steigender Menge zugeführt wurde. Moore folgte daraus, daß Heparin nicht als Antikoagulans für Vollblutproben verwendet werden darf, in denen das ionisierte Calcium bestimmt werden soll. Aufgrund dieser Ergebnisse hat die Firma RADIOMETER ein Spezialheparin entwickelt, das die Bestimmung des ionisierten Calciums nicht verfälscht, da es vorher mit ionisiertem Calcium "abgesättigt" wurde. Dieses dann in einem Calciumheparinkomplex (69) gebundene Calcium geht nicht in die Messung des freien, ionisierten Calciums mit ein. Zur Bestimmung des Gesamtplasmacalciums darf dieses Spezialheparin nicht verwendet werden, da es falsch hohe Gesamtcalciumwerte vortäuschen würde. Braumann et al.(9) bewies einen heparinabhängigen Abfall der ionisierten Calciumkonzentration im Vollblut. Seine Vergleichsmessungen zwischen normalem und Spezialheparin zeigten, daß Proben mit normalem Heparin eine um 3,2% geringere Konzentration an ionisiertem Calcium aufwiesen als dieselben mit Spezialheparin antikoagulierten Proben. Wir haben dieses Spezialheparin nur zur Analyse des ionisierten Calciums und des pH-Werts verwendet.

Cotzee et al. (17) zeigten bei in-vitro-Untersuchungen eine Abnahme der ionisierten Calciumkonzentration mit steigender Heparindosierung, die in-vivo-Untersuchung an 22 Patienten mit Herzoperationen wurde jedoch nicht auf diesen Heparineffekt hin ausgewertet. Catinella (12) sah bei seiner Studie an 20 Patienten mit Operationen unter EKZ eine signifikante Reduktion des ionisierten Plasmacalciums nach systemischer Heparinisierung mit 340 IE/kg KG. Die Gründe hierfür wurden jedoch nicht weiter diskutiert. Unter Berücksichtigung der Arbeit von Urban et al. (104) scheint die einzige Erklärung für diese differierenden Ergebnisse der Zeitpunkt der Blutentnahme nach der Heparinisierung zu sein. Denn nach Urban ist der negative Effekt des Heparins auf das ionisierte Calcium nur sehr kurzzeitig innerhalb der ersten 3-5 Minuten nach Heparinisierung nachweisbar. Dies könnte der Grund dafür sein, daß wir 5 Minuten nach Heparinisierung keine Änderung des ionisierten Plasmacalciums durch Heparin fanden. Ob in so kurzer Zeit die Calciumheparinkomplexe gebildet und wieder gelöst werden, kann durch unsere Arbeit nicht geklärt werden.

Die Auswirkungen der intravenösen Gabe von Protaminsulfat, mit dem in unserer Untersuchung das Heparin antagonisiert wurde, sind seit etwa 1900 bekannt (50). Das Wirkprinzip der Antagonisierung des Heparins beruht ja auf einer Komplexbildung zwischen Protaminsulfat und Heparin, wodurch das Heparin inaktiviert wird. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypotonie, Bradykardie und Dyspnoe. (25,33,46,48,49,52). Die Ursachen für diese Nebenwirkungen sind umstritten, Gourin et al. (34) fanden in ihren Experimenten an Hunden keine statistisch signifikante Abnahme der Myokardkontraktilität, die in anderen Studien (46,50 52) für die Protaminwirkung das kardiovaskuläre System verantwortlich gemacht wurden. Unsere Untersuchung hat sich nicht mit diesen Nebenwirkungen, sondern mit den Einflüssen des Protamins auf das Plasmacalcium und seine Fraktionen beschäftigt. Es zeigt sich, daß die hochdosierte Protamingabe (5,75 mg/kg KG) als Kurzinfusion über 15 Minuten gegeben, keine Veränderungen im Plasmaspiegel des ionisierten und des Gesamtcalciums bewirkt. Bezüglich der Protaminwirkung auf das ionisierte Calcium im Plasma decken sich unsere Ergebnisse mit denen von Catinella (12), der durch seine Untersuchungen das ionisierte Calcium als Mediator der Protaminwirkung auf das kardiovaskuläre System ausgeschlossen hat. Dies ist bemerkenswert, da ja intravenös gegebenes Calciumchlorid häufig und mit Erfolg zur Prävention der Protaminnebenwirkungen Verwendung findet. Dieser Effekt des Calciumchlorids ist jedoch offenbar seiner direkt positiv inotropen Wirkung und nicht der Beseitigung einer protamininduzierten Hypocalcämie des ionisierten Calciums zuzuschreiben. (12) In unserer Untersuchung traten intraoperativ keine der beschriebenen Nebenwirkungen des Protaminsulfats auf. Wir führen dies darauf zurück, daß das Protamin als Kurzinfusion über 15 Minuten gegeben wurde, eben um diese Nebenwirkungen zu verhindern. Ursachen für die negativen Auswirkungen des Protaminsulfats auf das kardiovaskuläre System konnten deshalb in unserer Studie nicht gefunden werden.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß in unserer Untersuchung weder die systemische Heparinisierung noch deren Antagonisierung mit Protaminsulfat einen signifikanten Einfluß auf das ionisierte Plasmacalcium hatten.

4.3.6. Intraoperative renale Calciumexkretion

Die Calciumausscheidung mit dem Urin beträgt bei einer gesunden Normalperson 4-7 mmol/24 Stunden (5,99) bei einem Urinvolumen von etwa 1500 ml/24 Stunden. Dies entspricht einem renalen Calciumverlust von 0,2-0,3 mmol/h bei einer Harnproduktion von 1,03 ml/min. Unsere Untersuchung ergibt nun intraoperativ neben einer in beiden Gruppen erhöhten Harnproduktion (A: $7,26 \pm 2,71$ ml/min; B: $5,10 \pm 2,26$ ml/min) auch eine erhöhte renale Calciumausscheidung von $0,55 \pm 0,24$ mmol/h in Gruppe A und $0,33 \pm 0,20$ mmol/h in Gruppe B (Seite 27). Da mit dem Gerät der Firma RADIOMETER ionisiertes Calcium im Urin nicht gemessen werden kann, ist hier nur vom Gesamtcalcium im Urin die Rede.

Die renale Calciumexkretion ist von der Plasmakonzentration der diffusiblen Calciumfraktion (Tabelle 22, Seite 39), von der glomerulären Filtration und von der tubulären Rückresorption des Calciums abhängig. Die diffusible Fraktion setzt sich ja nach Tabelle 22 aus dem ionisierten und dem komplexgebundenen Calcium zusammen und zeigt nach 4.3.2. keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu den sich entsprechenden Zeitpunkten. Die Plasmakonzentration der diffusiblen Calciumfraktion kann also nicht der Grund für die unterschiedlich hohe Calciumausscheidung über den Harn sein.

In beiden Gruppen wurden den Patienten etwa 10 mg Furosemid zur schnelleren Hämokonzentration nach Ende der EKZ gegeben. Furosemid hemmt in allen Tubulusabschnitten der Niere, besonders in der Henle'schen Schleife, den aktiven Natriumrücktransport, wirkt somit saluretisch und fördert die Calciumausscheidung über den Harn. Da wir intraoperativ keine Gründe für eine Erhöhung des Glomerulumfiltrats sehen können, ist wohl die Abnahme der tubulären Rückresorption des Calciums durch Furosemid die Hauptursache für die vermehrte Calciumausscheidung im Urin. Um dies beweisen zu können, hätten wir vor der Gabe des Furosemid und am Ende der Operation die Urinmenge messen und fraktioniert Urin zur Calciumbestimmung entnehmen müssen.

Catinella (12) fand bei seiner Untersuchung an 20 Patienten mit Heroperationen und EKZ einen sehr hohen intraoperativen renalen Calciumverlust von etwa 2,85 mmol/h. Er zeigte in dieser Studie eine positive Korrelation zwischen Dauer der EKZ und dem Verlust von Calcium über den Harn. Diese Abhängigkeit kann in unserer Untersuchung nicht gezeigt werden. In Gruppe A fand sich bei einer kürzeren EKZ-Zeit von $66,2 \pm 32,7$ Minuten eine höhere renale Calciumausscheidung ($0,55 \pm 0,24$ mmol/h), während in Gruppe B bei einer längeren EKZ-Zeit von $95,8 \pm 42,5$ Minuten im Mittel nur $0,33 \pm 0,20$ mmol/h Calcium über die Niere verloren wurden.

Demnach beruht der renale Calciumverlust in unserer Untersuchung wahrscheinlich auf der durch Furosemid gesteigerten Diurese bzw. Salurese, was auch mit den Ergebnissen von Yoshioka et al. (112) übereinstimmt. Sie konnten die hohe Calciumausscheidung im Harn während ihrer Untersuchung auf die Gabe von Diuretika zurückführen. Neben der erhöhten Harnproduktion in Gruppe A können wir aufgrund unserer Messungen keine Ursache für den ja statistisch nicht signifikanten Unterschied in der renalen Calciumausscheidung zwischen den beiden Gruppen finden.

4.3.7. Calciumsubstitution

Obwohl die Calciumsubstitution bei Operationen mit EKZ bereits in vielen Studien untersucht wurde (8,17,18,31,35), gibt es bis heute kein allgemein akzeptiertes Konzept zu diesem Problem.

Im folgenden Abschnitt versuchen wir anhand unserer Ergebnisse zu den 3 Grundsatzfragen der Calciumsubstitution bei Operationen mit EKZ Stellung zu nehmen:

- a, Indikation zur Substitution
- b, Zeitpunkt der Substitution
- c, Art der Substitution

Zu a, Braimbridge et al. (8) stellten in ihrer Untersuchung über Calcium in der Herzchirurgie abschließend fest, daß durch die Einführung der "kalten Kardioplegie" eine Calciumsubstitution während Operationen mit EKZ überflüssig geworden sei. Fuhrer et al. (31), in deren Studie bei Herzoperationen die HLM zum Teil mit ACD-Blut gefüllt war, fand in seinem Kollektiv ohne Calciumsubstitution während der EKZ Gesamtcalciumwerte im Normbereich. Die Fraktion des ionisierten Calciums wurde in dieser Studie allerdings nicht gemessen. Drop et al. (23) befürworteten nach ihren Untersuchungen bei Operationen mit EKZ eine Calciumsubstitution. Als Grundvoraussetzung für eine sinnvolle Substitutionstherapie forderten sie ein intraoperatives Monitoring des ionisierten Calciums im Plasma.

Die Mehrzahl der Untersucher halten eine Calciumsubstitution also grundsätzlich für sinnvoll, jedoch nur eine Studie konnte Grenzwerte für das ionisierte Calcium angeben, nach denen eine Substitution vorgenommen wird. Auffant et al. (3) halten übereinstimmend mit den theoretischen Berechnungen von Moore (69) Plasmakonzentrationen des ionisierten Calciums unter $0,9 \text{ mmol/l}$ für substituierungspflichtig. Heining et al. (39) stellten in ihrer Untersuchung über Calcium bei Herzoperationen fest, daß die Indikation zur Substitution nach klinischen Gesichtspunkten und nicht nach Plasmakonzentrationen gefällt werden müsse.

In unserer Studie wäre nach den Richtlinien von Auffant et al. (3) und Moore (69) nur zum Zeitpunkt 5a in der Gruppe B ($0,79 \pm 0,10 \text{ mmol/l}$ ionisiertes Calcium) eine Substitution indiziert gewesen. Nach Heining et al. (39) hätte jedoch aufgrund des maschinell gestützten Kreislaufs zu diesem Zeitpunkt keine Indikation zur Substitution vorgelegen. Unserer Meinung nach ist eine Calciumsubstitution während Operationen mit EKZ grundsätzlich nur nach Messung des ionisierten Plasmacalciumspiegels sinnvoll.

Grenzwerte zur Substitution können aufgrund unserer Ergebnisse nicht angegeben werden. Hierfür wäre eine weitere Untersuchung der Abhängigkeit hämodynamischer Parameter von der Plasmakonzentration des ionisierten Calciums - besonders in der Phase nach Ende der EKZ - notwendig.

Zu b, In der Untersuchung von Urban et al. (104) an 20 Patienten mit Operationen und EKZ zeigte sich, daß eine durch die systemische Heparinisierung mit 340 IE/kg KG aufgetretene Reduktion des ionisierten Calciums verhindert werden kann, wenn vor dem Heparin 125 mg Calciumchlorid i.v. gegeben werden. Die daraufhin von Urban et al. (104) erhobene Forderung nach einer generellen Calciumgabe vor einer systemischen Heparinisierung können wir aufgrund unserer Ergebnisse nicht unterstützen, da ja nach 4.3.5. (Seite 49) in unserer Studie keine Abnahme des ionisierten Plasmacalciums nach der systemischen Heparinisierung auftrat.

Die Calciumsubstitution über die HLM-Füllung wurde von Moffit (67,68) in seinen beiden Studien als Grund für den Anstieg des Gesamtcalciums und den nur geringen Abfall des ionisierten Calciums während der EKZ angesehen. Er schloß daraus, daß eine pro-

phylaktische Calciumgabe in die HLM-Füllung eine Hypocalcämie während und nach der EKZ verhindern. Morrell et al. (71) verwendeten in ihrer Untersuchung über den Calciumspiegel bei Herzoperationen bei Kindern pro CPD-Blutkonserve in der HLM-Füllung 1 g Calciumgluconat. Auf diese Weise sahen sie nur einen geringen Konzentrationsabfall des Gesamt- und ionisierten Calciums im Plasma während und nach der EKZ. Davies und Poole-Wilson (19) zeigten in ihrer Arbeit, daß eine Calciumsubstitution über die HLM-Füllung eigentlich nur dann notwendig ist, wenn die HLM zum Teil mit ACD- oder CPD-Blut gefüllt ist. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, da in unserer Untersuchung die Abnahme des ionisierten Plasmacalciums durch Einsetzen der EKZ in Gruppe B statistisch signifikant stärker war als in Gruppe A (Seite 20). Eine prophylaktische Calciumgabe in die HLM-Füllung ist demnach -wenn überhaupt- nur bei zum Teil mit Citratblut gefüllter HLM indiziert und muß sich nach der Menge dieses Citratbluts und nach dem Plasmaspiegel des ionisierten Calciums vor Beginn der EKZ richten. Eine Calciumgabe zum Ende der EKZ, die den Übergang vom maschinell gestützten auf den patienteneigenen Kreislauf verbessern soll, wurde unter anderem von Drop (24) beschrieben, der dadurch die Kontraktilität des Myokards zu steigern versuchte. Dieser Zeitpunkt zur Calciumgabe ist heftig umstritten. Nach der langen Ischämiezeit des Myokards wird durch das Calcium der ohnehin bereits erhöhte Sauerstoffbedarf der Herzmuskelzellen nochmals gesteigert. Dadurch entsteht die Gefahr, daß in der Reperfusionsphase des Herzens (Seite 3) das Sauerstoffangebot nicht ausreicht und es zu Zellnekrosen und/oder schweren Arrhythmien (13,20) kommt. Eine generelle Calciumsubstitution in der Nachbypassperiode, wie sie von Das und Eraklis (18) gefordert wurde, erscheint uns nach diesen Erkenntnissen nicht indiziert. In unserer Untersuchung zeigten sich in beiden Gruppen keine Probleme beim Übergang von der HLM auf den körpereigenen Kreislauf, obwohl ja die Plasmaspiegel des Gesamt- und des ionisierten Calciums zu diesem Zeitpunkt nicht im Normbereich lagen (Tabellen 13 und 14 im Anhang). Eine Calciumsubstitution sollte nach unserer Meinung auch in dieser Phase nur nach selektiver Messung des ionisierten Plasmacalciums erfolgen.

Zu c. Das "Mittel der Wahl" zur Calciumsubstitution ist nach der Studie von White et al. (110) Calciumchlorid, da es im Gegensatz zum Calciumgluconat die Plasmakonzentrationen des ionisierten und des Gesamtcalciums erhöht. Hoffitt et al. (68) untersuchten die Auswirkungen einer intravenösen Kurzinfusion von 1 g Calciumchlorid über 15 Minuten auf Herzfrequenz, arteriellen Blutdruck und systemischen Gefäßwiderstand während Operationen mit EKZ. Sie fanden dabei einen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz ohne Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstands. Obwohl in dieser Arbeit das ionisierte Calcium nicht gemessen wurde, schlossen Hoffitt et al. aus ihren Ergebnissen, daß das Calciumchlorid über eine Erhöhung des ionisierten Plasmacalciums diese Veränderungen bewirkt. Drop und Scheidegger (23) folgerten aus ihren Ergebnissen mit Calciuminfusionen an anästhesierten Hunden (12 mg Calciumchlorid /kg KG), daß eine intravenöse Calciumgabe nur dann positive Effekte auf Herzfrequenz, Blutdruck und systemischen Gefäßwiderstand hat, wenn das ionisierte Plasmacalcium vor der intravenösen Calciumgabe unterhalb des Normbereichs liegt. In einer anderen Arbeit zu diesem Thema (24) zeigte Drop, daß man vom Calciumgluconat die 2-3 fache Menge des Calciumchlorids benötigt, um die gleiche Erhöhung des ionisierten Plasmaspiegels zu erzielen. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen ist also die Calciumsubstitution mit Calciumchlorid der mit -gluconat vorzuziehen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Verlauf des Gesamtcalciums und seiner Fraktionen, der Plasmaproteinfractionen und des Citrats im Plasma bei 18 Patienten untersucht, die sich herzchirurgischen Eingriffen mit EKZ unterziehen mußten. Besondere Beachtung wurde neben den Auswirkungen zweier verschiedener HLM-Füllungen auf die untersuchten Parameter dem Einfluß von Heparin und seinem Antagonisten Protaminsulfat auf das ionisierte Plasmacalcium geschenkt.

In den Ergebnissen der Dilutionsparameter Hämatokrit, Hämoglobin und Gesamtplasmaprotein zeigte sich durch die verschiedenen HLM-Füllungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Durch die HLM-Füllung mit 500 ml ACD-Blut wurde aber die Hämodilution während der EKZ gemildert (Gruppe B).

Die Plasmaproteinkonzentrationen zeigten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bemerkenswert ist der Verlauf der alpha-1-Globuline im Plasma. Es zeigte sich eine Erhöhung der alpha-1-Globulinfraktion in beiden Gruppen nach der systemischen Heparinisierung. Möglicherweise ist dies auf eine Aktivierung der Lipoproteinlipasen durch das Heparin zurückzuführen.

Das Maximum der alpha-1-Globuline lag 24 Stunden postoperativ und ist unserer Meinung nach das Resultat einer Erhöhung der "Akutphasenproteine".

Durch die rein kristalloide HLM-Füllung in Gruppe A fiel das Gesamtcalcium in dieser Gruppe stärker als in Gruppe B ab, während dort durch 500 ml Citratblut in der HLM-Füllung die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums mehr abnahm als in Gruppe A. Der unterschiedliche Abfall des Gesamtcalciums ist eine Folge der Hämodilution, die ja in beiden Gruppen verschieden war. Die Abnahme des ionisierten Plasmacalciums in Gruppe B zu Beginn der EKZ beruhte auf einer Calciumcitratkomplexbildung und einer Calciumproteinbindung. Die in der Literatur beschriebene enge Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen der Proteine und der Calciumfraktionen wurde in diesem Zusammenhang bestätigt.

Die häufig beschriebenen negativen hämodynamischen Auswirkungen des Citrats konnten wir nicht beobachten, doch lag zum Zeitpunkt der höchsten Plasmacitrat Spiegel ein maschinell gestützter Kreislauf vor.

Ein Ziel unserer Untersuchung war es, herauszufinden ob hohe Dosen von Heparin und Protaminsulfat einen Einfluß auf das ionisierte Plasmacalcium haben. Es zeigte sich, daß die systemische Heparinisierung mit 375 IE/kg KG und die Antagonisierung des Heparins mit 5,75 mg Protaminsulfat /kg KG in unserer Untersuchung keinen Einfluß auf Gesamt- und ionisiertes Calcium im Plasma hatten.

Die in der Literatur beschriebenen unerwünschten kardiovaskulären Nebenwirkungen des Protamins konnten dabei mit einer Protaminkurzinfusion über 15 Minuten vermieden werden.

6. Klinische Schlußfolgerungen

Bei Operationen mit EKZ tritt immer eine massive Hämodilution und eine Hypocalcämie von Gesamt- und ionisiertem Calcium auf.

Wegen der deutlichen Hypocalcämie des ionisierten Plasmacalciums während und nach der EKZ durch HLM-Füllungen mit Citratblut sollte - entsprechend der Citratblutmenge und des Plasmacalciumspiegels des Patienten vor Beginn der EKZ - Calcium in die HLM-Vorfüllung substituiert werden.

Die häufig geübte routinemäßige Calciumsubstitution zu Ende der EKZ ist unseren Ergebnissen zur Folge nicht indiziert und könnte in der Reperfusionsphase zu den in der Literatur beschriebenen Herzrhythmusstörungen führen.

In unserer Studie zeigt sich, daß bei Operationen mit EKZ das intraoperative Monitoring der Plasmacalciumkonzentrationen von großer Bedeutung ist. Nur dann kann eine gezielte Calciumsubstitution am Ende der EKZ eine Hypocalcämie des ionisierten Calciums beseitigen, die das Abgehen von der EKZ erschweren oder unmöglich machen würde.

Um die Nebenwirkungen des Protamins auf das kardiovaskuläre System zu verhindern, wurde in unserer Untersuchung Protamin langsam über einen Perfusor zugeführt. Auf diese Weise konnten wir in keinem Fall eine kardiodepressive Wirkung des Protamins beobachten.

Literatur

- 1 . Abbott T.R.(1983) Changes in serum calcium fractions and citrate concentrations during massive blood transfusions and cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 55 : 753
- 2 . Appel W.,Wirmer V.,Ebenezer S.(1968) Beeinflussung biochemischer Untersuchungen durch Dextran. Anästhesist 17 : 95
- 3 . Auffant R.A.,Downs J.B.,Amick R.(1981) Ionized calcium concentration and cardiovascular function after cardiopulmonary bypass. Arch Surg 116 : 1072
- 4 . Band D.M.,Broadway J.W.(1979) Some effects of pH on plasma calcium in the human and cat. J Physiol 289 : 38
- 5 . Betz J.(1982) Zur Frage der Hypophosphatämie nach schwerem Trauma - zeitliches Auftreten und mögliche Ursachen unter besonderer Berücksichtigung des ionisierten Calciums. Dissertation - München
- 6 . Blum J.W.,Fischer J.A.(1974) Acute parathyroid hormone response: sensitivity, relationship to hypocalcaemia and rapidity. Endocrinol 95 : 753
- 7 . Boink J.A.,Gimpel H.,Maas A.J.(1981) A comparison of four calcium analyzers. Scan J clin Lab Invest 43, Suppl 165 : 17
- 8 . Braimbridge M.V.,Chambers D.J.,Jynge P. (1983) Calcium and cardiac surgery. Eur Heart J, Suppl II : 143
- 9 . Braumann J.,Delvigne J.,Deconinck J.,Willems D.(1983) Factors affecting the determination of ionized calcium in blood. Scan J clin Lab Invest 43, Suppl 165 : 27
10. Bunker J.P.(1962) Haemodynamic effects of intravenously administered sodium citrate. New Engl J Med 266 : 372
11. Bunker J.P.(1964) Metabolic effects of blood transfusion. Anaesthesiol 27 : 446
12. Catinella F.P.(1983) Variations in total and ionized calcium during cardiac surgery. J Cardiovasc Surg 24 : 593
13. Carlon C.,Howland W.S.,Golding P.L. (1978) Adverse effects of calcium administration. Arch Surg 113: 882
14. Chambers D.J.,Dunham J.,Braimbridge M.V.,Slavin B. (1983) The effect of ionized calcium, pH and temperature on bioactive PTH during and after open - heart - operations. Ann Thorac Surg 36 : 306
15. Chambers D.J.,Karimzandi N.,Braimbridge M.V.,Dunham J.(1984) Hormonal and electrolyte responses during and after open heart surgery. Thorac Cardiovasc Surgeon 32 : 358

16. Cooper N., Brazier J.R., Hottenrott C. (1973) Myocardial depression following citrated blood transfusion. Arch Surg 107:756
17. Cotzee A.R., van der Merwe W.L., Taljaard J.J. (1983) The effect of acute haemodilution during cardiopulmonary bypass on blood calcium, pH, phosphorus and protein values. S A Med J 64:613
18. Das J.B., Eraklis A.J. (1971) Changes in serum ionic calcium during cardiopulmonary bypass with hemodilution. J Thorac Cardiovasc Surg 62,3 : 449
19. Davies A.B., Poole-Wilson P.A. (1981) Whole blood calcium activity during cardiopulmonary bypass. Intens Care Med 7 : 213
20. Denlinger J.K., Nahrwold M., Gibbs P. (1976) Hypocalcaemia during rapid blood transfusion in anaesthetized man. Br J Anaesth 48 : 995
21. Drop L.J., Fuchs C., Stulz P.M. (1978) Determination of blood ionized calcium in a large segment of the normal adult population. Clin Chem Acta 89 : 503
22. Drop L.J., Scheidegger D. (1979) Haemodynamic consequences of citrate infusion in the anaesthetized dog: comparison between two citrate solutions and the influence of beta blockade. Br J Anaesth 51 : 513
23. Drop L.J., Scheidegger D. (1980) Plasma ionized calcium concentration. J Thorac Cardiovasc Surg 79 : 425
24. Drop L.J. (1985) Ionized calcium, the heart and hemodynamic function. Anesth Analg 64 : 432
25. Egerton W.S., Robinson C.L.N. (1961) The anti-heparin, anticoagulant and hypotensive properties of hexadimethrine and protamine. Lancet 2 : 635
26. Ferguson T.B., Smith P.K. (1986) The effect of cardioplegic potassium concentration and myocardial temperature on electrical activity in the heart during cardioplegic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 92 : 755
27. Finsterer U., Kapser S., Reiser-Zimre E., Fottner I. (1981) Das Verhältnis von HK und Plasmaproteinkonzentration prä- und postoperativ unter isotoner Hämodilution und Hämokonzentration und während Laparatomie. Anästhesist 30 : 383
28. Fogh-Andersen N., Christiansen T., Komarmy L., Siggaard-Andersen O. (1978) Measurement of free calcium ion in capillary blood and serum. Clin Chem 24 : 1545
29. Foote A.V., Trede M., Maloney J.V. (1961) An experimental and chemical study of the use of ACD blood for extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 42 : 93
30. Foreman J., Pegg D.E., Armitage W. (1985) Solutions for preservation of the heart at 0 C. J Thorac Cardiovasc Surg 89:867

31. Fuhrer G.,Heller W.,Hoffmeister H.E.,Sterzing T.(1986) Level of trace elements during and after cardiopulmonary bypass. Acta Pharmacol Toxicol 59, Suppl 7 : 352
32. Gersmeyer E.F.,Yasargil C.E.(1978) Schock und hypotone Kreislaufstörung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 4 : 143
33. Goldman B.S.(1969) Cardiovascular effects of protamine sulfate. Ann Thorac Surg 7 : 459
34. Gourin A.,Streisand R.,Stuckey J.(1970) Total cardiopulmonary bypass, myocardial contractility and the administration of protamine sulfate. J Thorac Cardiovasc Surg 61:160
35. Gray R.,Braunstein G.,Kritzik S.,Conklin C.,Matloff Y.(1980) Calcium homeostasis during coronary bypass surgery. Circ 62, Suppl 1 : 57
36. Gregor A.,Kostrzewska E.,Godorowska W.(1976) Determination of serum proteins in the presence of dextrans by means of the biuret reaction. Infusionsth 4 : 48
37. Harper H.A.,Löffler G.,Petrides P.E.,Weiss L.(1975) Physiologische Chemie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York Kapitel 9
38. Heining M.P.D.(1983) The effect of temperature on plasma ionized calcium measured in whole blood in vitro. Scan J clin Lab Invest 43 : 709
39. Heining M.P.D.,Linton R.A.F.,Band D.M.(1985) Plasma ionized calcium during open heart surgery. Anaesthesia 40 : 237
40. Heller W.,Gulba D.,Hoffmeister H.E.(1983) Zink, Magnesium und Kalzium im koronaren und peripheren Blut unter den Bedingungen der EKZ. Med Welt 34 : 1184
41. Hendricks F.F.,Jonas J.,van der Laarse A.(1985) Cold ischemic arrest: comparison of calcium free and calcium containing solutions. Ann Thorac Surg 39 : 312
42. Hinkle J.E.,Cooperman L.H.(1971) Serum ionized calcium changes following citrated blood transfusion in anaesthetized man. Br J Anesth 43 : 1108
43. Howland C.W.S.(1955) Physiologic alterations with massive blood replacement. Surg Gyn Obstet 101 : 478
44. Howland C.W.S.(1964) Massive blood replacement without calcium administration. Surg Gyn Obstet 119 : 814
45. Howland C.W.S.(1977) Cardiovascular effects of low levels of ionized calcium during massive transfusion. Surg Gyn Obstet 145 : 581
46. Hurt R.,Perkins H.A.(1956) The neutralization of heparin by protamine in extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 32 : 612

47. Husdan H.,Rapoport A.,Locke S.(1973) Influence of posture on the serum concentration of calcium. *Metabolism* 22 : 324
48. Jaques L.B.,Charles A.F.,Best C.H.(1938) The administration of heparin. *Acta Med Scan* 90 , Suppl 190:37
49. Jaques L.B.(1949) Study of the toxicity of the protamine, salmine. *Br J Pharmacol* 4 : 135
50. Jones R.M.,Hill A.,Tait A.R.(1982) Effect of protamine on plasma ionized calcium in the dog. *Can Anaest Soc J* 29 : 65
51. Kahn R.C.(1979) Massive blood replacement: correlation of ionized calcium, citrate and hydrogen ion concentration. *Anesth Analg* 58 : 274
52. Keats A.S.,Cooley D.A.,Telford J.(1959) Relative antiheparin potency of polybrene and protamine in patients undergoing extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 38 : 362
53. Killen D.A.,Grower R.,Collins J.S.,Collins H.(1971) Response of canine plasma ionized calcium and magnesium to the rapid infusion of ACD Lösung. *Surgery* 70 : 736
54. Killen D.A.,Grogan E.,Grower R.(1972) Effect of ACD blood prime on plasma calcium and magnesium.*Ann Thorac Surg* 13:371
55. Kirklin J.W.,Vincent R.,Conti M.D.(1979) Prevention of myocardial damage during cardiac operations. *New Engl J Med* 301 : 135
56. Kovalik S.(1981) The cardiac effect of altered calcium homeostasis after albumin resuscitation. *J Trauma* 21 : 275
57. Küppers F.,Fallat R.J.(1969) Antitrypsin deficiency: a defect in protein synthesis. *Clin Chem Acta* 24 : 401
58. Ladenhorst J.H.(1973) Free calcium in serum: determination with the ion-specific electrode and factors affecting the results. *Clin Chem* 19 : 565
59. Ladenson J.H.,Miller W.V.,Sherman L.A.(1978) Relationship of physical symptoms, ECG free calcium and other blood chemistries in reinfusion with citrated blood. *Transfusion* 18 :670
60. Larsson L.,Finnström B.,Nillson B.,Öhman S.(1983) Evaluation of Radiometer ICA 1 as a routine instrument for serum ionized calcium and its application for whole blood capillary samples from newborn infants. *Scand J clin Lab Invest* 43, Suppl 165 : 21
61. Leijala H.A.(1986) Cardioplegia and myocardial ischemia during cardiopulmonary bypass. *Acta Pharmacol Toxicol* 58 , Suppl 2 : 175

62. Li T.K., Piechock J.T. (1971) Determination of serum ionic calcium with an ion-selective electrode: evaluation of methodology and normal values. *Clin Chem* 17 : 411
63. Märki H.H. (1970) *Proteinstoffwechsel in W. Siegenthaler (ed.) Klinische Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage : 96
64. Marquez J., Martin D., Virij M.A., Kang Y. (1986) Cardiovascular depression secondary to ionic hypocalcemia during hepatic transplantation in humans. *Anaesthesiology* 65 : 457
65. Mayes P.A., Felts J.H. (1968) The functional status of lipoprotein lipase in rat liver. *Biochem J* 108 : 483
66. Mc Lean F.C., Hastings A.B. (1935) Clinical estimation and significance of calcium ion concentration in the blood. *Am J Med Sci* 189 : 601
67. Hoffitt E.A., Tarhan S., Goldsmith R.S. (1973) Patterns of total and ionized calcium and other electrolytes in plasma during cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 65 : 751
68. Hoffitt E.A., Sethna D.H., Gray R.J., Bussell J. (1982) Effects of calcium on the coronary and systemic circulation in patients after coronary surgery. *Can Anaesth Soc J* 29 : 313
69. Moore E.W. (1970) Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates and whole blood determined by ion-exchange electrodes *J Clin Invest* 49 : 318
70. Moore J.J., Sax S.M. (1972) Elimination of dextrane interference in serum protein determinations. *Clin Chem* 18 : 393
71. Horrell D.F., Jaros G.G., Thormington R. (1984) Calcium supplementation during cardiopulmonary bypass in paediatric surgery. *S Afr Med J* 66:367
72. Munson D.L., Hirsch P.F. (1966) Thyreocalcitonin: Newly recognised thyroid hormone concerned with metabolism of bone. *Clin Orthop* 49 : 20
73. Ohlsson K. (1974) Interaction between endogenous proteases and plasma protease inhibitors in vitro and in vivo. *Bayer-Symposium V "Proteinase Inhibitoren"*, Fritz H., Tachesche H., Greene L.J., Truscheit E., (eds.), Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg - New York
74. Pedersen K.O. (1969) Determination of calcium fractions of serum. I. The separation of protein bound and protein free fraction by means of a simplified ultrafiltration technique. *Scand J clin Lab Invest* 24 : 69
75. Pedersen K.O. (1970) II. Investigation of calcium ion activity and stability of important calcium complexes by an improved semimicro method. *Scand J clin Lab Invest* 25 : 199

76. Pedersen K.O.(1970) III.Ionized calcium in ultrafiltrates of normal serum and examination of pertinent variables. Scand J clin Lab Invest 25 : 223
77. Pedersen K.O.(1971) Binding of calcium to serum albumin. I. Stoichiometry and intrinsic association constant at physiological pH, ionic strength and temperature. Scand J clin Lab Invest 28 : 459
78. Pedersen K.O.(1972) Binding of calcium to serum albumin.II. Effect of pH via competitive hydrogen and calcium ion binding of the imidazole groups of albumin. Scand J clin Lab Invest 29 : 75
79. Pedersen K.O.(1972) Binding of calcium to serum albumin.III. Influence of ionic strength and ionic medium. Scand J clin Lab Invest 29 : 427
80. Pedersen K.O.(1972) Binding of calcium to serum albumin.IV. Effect of temperature and thermodynamics of calcium-albumin interaction: Scand J clin Lab Invest 30 : 89
81. Pedersen K.O.(1972) On the cause and degree of intraindividual serum calcium variability. Scand J clin Lab Invest 30
82. Pedersen K.O.(1972) Protein-bound calcium in human serum. Quantitative examination of binding and its variables by a molecular binding model and chemical implications for measurement of ionized calcium. Scand J clin Lab Invest 30 : 321
83. Pedersen K.O.(1983) Blood ionized calcium measurements during aortocoronary bypass graft operations. Scand J clin Lab Invest 43, Suppl 165 : 107
84. Pitttinger C.,Chang P.M.,Faulkner W.(1971) Serum ionized calcium : some factors influencing its level. Southern Med J 64: 1211
85. Raddle J.C.,Höffken B.(1971) Practical aspects of measurement technique for calcium ion activity in plasma. Clin Chem 17: 1002
86. Rasmussen H.,Kurckawa K.,Mason J.,Goodman B.P.(1972) Cyclic AMP, calcium and cell activation. In: Calcium,PTH and the calcitonins. Amsterdam, Excerpt Medica : 492
87. Ream A.K.,Reitz B.A.,Silverberg G.(1982) Temperature correction of pCO₂ and pH in estimating acid-base status.Anesthesiology 56:41
88. Rick W.(1977) Klinische Chemie und Mikroskopie, 5.Auflage Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York : 253
89. Ringer S.(1883) A further contribution regarding the influence of different constituents of blood on the contraction of the heart. J Physiol (London), 4 : 29
90. Robinson D.S.(1963) The clearing factor lipase and its action in the transport of fatty acids between the blood and the tissues. Advanc Lip Resear 1 : 134

91. Rona P.,Takahashi D.(1911) Über das Verhalten des Calciums im Serum und über den Gehalt der Blutkörperchen an Calcium. Biochem Z 31 : 336
92. Schaer H.,Bachmann U.(1974) Ionized calcium in acidosis: differential effect of hypercapnic and lactate acidosis. Br J Anesth 46 : 842
93. Schaper J.,Scheld H.,Schmidt U.(1986) Ultrastructural study comparing the efficacy of 5 different methods of intraoperative myocardial protection in the human heart. J Thorac Cardiovasc Surg 92 : 47
94. Shahian D.M.(1985) Concepts and techniques of myocardial protection for adult open heart surgery. Surg Clin North Am Vol 65 : 323
95. Shapira N.,Hartzell V.(1983) Hemodynamic effects of calcium chloride injection following cardiopulmonary bypass: response to bolus injection and continuous infusion. Ann Thorac Cardiovasc Surg ,37 : 133
96. Sigaard- Andersen O.(1980) Die Konzentration von ungebundenen Calciumionen im Plasma.Mitteilung aus Scand J clin Lab Invest 43,Suppl 165
97. Smith H.,Buckley B.H.,Wedge G.,Bold A.M.(1983) An evaluation of the ICA 1 ionized calcium analyzer in a clinical chemistry laboratory. Scand J clin Lab Invest 43, Suppl 165 : 33
98. Steinbuch H.,Audran R.(1974) Biology and pathology of plasma protein inhibitors. Bayer Symposium V "proteinase inhibitor" Fritz H.,Tschescho H.,Green L.J.,Truscheit E. (eds.), Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York : 78
99. Szyfelbein S.K.,Drop L.J.,Martyn J.(1981) Persistent ionized hypocalcaemia in patients during resuscitation and recovery phases of body burns. Crit Care Med 9 :454
100. Szymanski I.O.(1978) Ionized calcium during plateletpheresis.Transfusion 18 : 701
101. Tali T.B.(1984) Hypocalcaemic acute myocardial failure secondary to rapid transfusion of citrated blood. Am Heart J 108 : 1040
102. Toffaletti J.,Christenson R.H.,Mullins S.(1986) Relationship between serum lactate and ionized calcium in open-heart surgery. Clin Chem 32: 1849
103. Tutsch D.(1984) Roche Lexikon Medizin, 1.Auflage ,Urban und Schwarzenberg Verlag, München-Wien-Baltimore
104. Urban P.,Scheidegger D.,Buchmann B.(1986) The hemodynamic effects of heparin and their relation to ionized calcium levels. J Thorac Cardiovasc Surg 91 : 303

105. Van der Veen F.H.(1983) Ionized calcium in blood during cardiopulmonary bypass in dogs. Scand J clin Lab Invest 43, Suppl 165 : 115
106. Le Veen T.,Schatman G.(1959) Cardiac arrest produced by massive transfusions. Surg Gyn Obstet 109 : 502
107. Webber C.E.,Garnett E.S.(1972) The relationship between colloid osmotic pressure and plasma proteins during and after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 65: 234
108. Westhorpe R.W.,Varghese Z.,Petrie A.,Wills M.R.,Lumely J. (1978) Changes in ionized calcium and other plasma constituents associated with cardiopulmonary bypass. Br J Anesth , 50:951
109. Wayne T.F.,Felts J.M.(1970) Activation of lipoprotein lipase. Effects of rat serum lipoprotein fractions and heparin. Circ Res 27 : 941
110. White R.D.,Goldsmith R.S.,Rodriguez R.(1976) Plasma ionic calcium levels following injection of chloride, gluconate and glucoceptata salts of calcium. J Thorac Cardiovasc Surg 71 : 609
111. Williams J.J.,Marshall E.B.(1982) A fresh look at an old question. Anesthesiology 56:1
112. Yoshioka K.,Tsuchioka H.,Abe T.(1978) Changes in ionized and total calcium concentration in serum and urine during open heart surgery. Biochem Med 20 : 135
113. Zender R.(1969) Analyse du citrate plasmatique par voie enzymatique sans deproteinesation. Clin Chem Acta 24 : 335

Tabelle 1

Zusammensetzung der Kardioplegie-Lösung nach Kirklin

1000 ml enthalten:

4,821 g	Natriumchlorid	=	82,5 mmol
2,237 g	Kaliumchlorid	=	30,0 mmol
0,074 g	Calciumchlorid	=	0,5 mmol
5,5 g	Glucosemonohydrat	=	27,75 mmol
9,9 g	Mannit	=	54,34 mmol
2,248 g	Natriumhydrogencarbonat	=	26,76 mmol

Tabelle 1: Zusammensetzung der Kardioplegielösung nach Kirklin

Tabelle 2

Zeitraum	Gruppe A	Gruppe B
1-5a	0	9 ACD
5a-c	0	0
5c-7	23 ACD 2 CPD	9 ACD 2 CPD
8-9	15 ACD	25 ACD
Gesamt	38 ACD 2 CPD	43 ACD 2 CPD

1 Beutel CPD-Blut (Eigenblut) enthält 70 ml CPD-Lösung als Stabilisator. Darin sind enthalten:

1,84	g	Natriumcitrat
210	mg	Citronensäure
2,03	g	Glucose
175,7	mg	Natriumdihydrogenphosphat

1 Beutel ACD-Blut (Fremdblut) enthält 70 ml ACD-Lösung als Stabilisator. Darin sind enthalten:

1,54	g	Natriumcitrat
511	mg	Citronensäure
1,72	g	Glucose
46,1	mg	Adenin

Tabelle 2: Zahl und Zusammensetzung aller ACD- und CPD-Blutkonserven, die im Überwachungszeitraum gegeben wurden.

Tabelle 3

Abnahmezeitpunkt	Gruppe A	Gruppe B
1	40,8 $\pm$ 4,4	40,1 $\pm$ 2,7
2	38,4 $\pm$ 3,8	38,8 $\pm$ 2,5
3	35,3 $\pm$ 4,3	34,7 $\pm$ 2,2
4	34,6 $\pm$ 3,8	34,9 $\pm$ 2,2
5a	21,8 $\pm$ 4,1	24,8 $\pm$ 3,7
5b	24,1 $\pm$ 5,0	25,0 $\pm$ 4,1
5c	23,7 $\pm$ 5,1	24,6 $\pm$ 3,6
5d	28,6 $\pm$ 2,6	25,9 $\pm$ 4,6
6	25,7 $\pm$ 4,4	26,9 $\pm$ 2,9
7	28,7 $\pm$ 4,7	28,6 $\pm$ 2,7
8	36,6 $\pm$ 3,8	34,6 $\pm$ 2,7
9	35,9 $\pm$ 2,6	34,1 $\pm$ 3,6

Tabelle 3: Verlauf des Hämatokrits in $\bar{x} \pm \text{SD}$ in den Gruppen A und B.

Tabelle 4

Abnahmezeitpunkt	Gruppe A	Gruppe B
1	13,5 $\pm$ 1,5	13,1 $\pm$ 1,0
2	13,1 $\pm$ 1,4	12,9 $\pm$ 1,1
3	11,7 $\pm$ 1,3	11,5 $\pm$ 0,9
4	11,4 $\pm$ 1,3	11,5 $\pm$ 1,0
5a	6,9 $\pm$ 1,3	7,6 $\pm$ 1,2
5b	7,7 $\pm$ 1,6	7,9 $\pm$ 1,3
5c	7,3 $\pm$ 1,7	8,0 $\pm$ 1,4
5d	9,1 $\pm$ 1,0	8,1 $\pm$ 1,3
6	8,1 $\pm$ 1,4	8,6 $\pm$ 1,3
7	9,1 $\pm$ 1,5	9,2 $\pm$ 1,0
8	11,9 $\pm$ 1,4	11,5 $\pm$ 0,9
9	12,2 $\pm$ 0,8	12,2 $\pm$ 1,7

Tabelle 4: Verlauf der Hämoglobinkonzentration in g % $\pm$ SD in den Gruppen A und B.

Tabelle 5

Abnahmezeitpunkt	Gruppe A	Gruppe B
1	6,44 $\pm$ 0,66	6,36 $\pm$ 0,56
2	6,18 $\pm$ 0,80	6,14 $\pm$ 0,65
3	5,21 $\pm$ 0,63	5,31 $\pm$ 0,53
4	5,14 $\pm$ 0,56	5,26 $\pm$ 0,63
5a	2,84 $\pm$ 0,37	3,35 $\pm$ 0,88
5b	3,19 $\pm$ 0,53	3,52 $\pm$ 0,96
5c	3,09 $\pm$ 0,53	3,53 $\pm$ 1,00
5d	3,64 $\pm$ 0,50	3,65 $\pm$ 1,13
6	3,50 $\pm$ 0,48	3,89 $\pm$ 0,87
7	4,08 $\pm$ 0,46	4,25 $\pm$ 0,86
8	5,37 $\pm$ 0,51	5,38 $\pm$ 0,50
9	5,91 $\pm$ 0,34	5,98 $\pm$ 0,53

Tabelle 5: Verlauf der Gesamtplasmaproteinkonzentration in g/100 ml $\pm$ SD in den Gruppen A und B.

Tabelle 6

Abnahmezeitpunkt	Hämoglobin		Hämatokrit		Gesamteiweiß	
	A	B	A	B	A	B
1	100	100	100	100	100	100
2	97,0	98,5	94,1	96,8	96,0	96,5
3	86,7	87,8	86,5	86,5	80,9	83,5
4	84,4	87,8	84,8	87,0	79,8	82,7
5a	51,1	58,0	53,4	61,9	44,1	52,7
5b	57,0	58,5	59,1	62,3	49,5	55,4
5c	54,1	59,3	58,1	61,4	48,0	55,5
5d	67,4	61,8	70,1	64,6	56,5	57,4
6	60,0	65,7	63,0	67,1	54,4	61,2
7	67,4	70,2	70,3	71,3	63,4	66,8
8	88,2	87,8	89,0	86,3	83,4	84,6
9	90,4	93,1	88,0	85,0	91,8	94,0

Tabelle 6: Verlauf des Hk, des Hb und der Gesamtplasmaproteinkonzentration in % ihres Ausgangswerts in den Gruppen A und B.

Tabelle 7

Abnahmezeitpunkt	Gruppe A		Gruppe B	
	g/100 ml	%	g/100 ml	%
1	4,28 ± 0,57	66,4	4,11 ± 0,39	64,6
2	3,97 ± 0,51	64,2	3,79 ± 0,27	61,7
3	3,50 ± 0,56	67,1	3,35 ± 0,35	63,1
4	3,39 ± 0,47	65,9	3,38 ± 0,41	64,2
5a	1,83 ± 0,19	64,6	2,09 ± 0,47	62,3
5b	2,06 ± 0,33	64,6	2,24 ± 0,53	63,6
5c	2,24 ± 0,26	72,3	2,22 ± 0,50	63,0
5d	2,41 ± 0,24	66,2	2,39 ± 0,63	65,4
6	2,36 ± 0,22	67,4	2,57 ± 0,45	66,0
7	2,78 ± 0,29	68,1	2,67 ± 0,50	62,9
8	3,61 ± 0,55	67,3	3,26 ± 0,50	60,7
9	4,15 ± 0,28	70,2	4,10 ± 0,30	68,6

Tabelle 7: Verlauf der Plasmaalbuminkonzentration in g/100 ml ± SD und in % der Gesamtplasmaproteinkonzentration in den Gruppen A und B.

Tabelle 8

Abnahmezeitpunkt	Gruppe A		Gruppe B	
	g/100 ml	%	g/100 ml	%
1	0,13 ± 0,07	2,1	0,18 ± 0,06	2,9
2	0,14 ± 0,08	2,3	0,17 ± 0,07	2,7
3	0,12 ± 0,07	2,3	0,13 ± 0,05	2,4
4	0,15 ± 0,04	2,8	0,19 ± 0,08	3,7
5a	0,07 ± 0,04	2,6	0,11 ± 0,05	3,3
5b	0,09 ± 0,03	2,8	0,10 ± 0,06	2,9
5c	0,09 ± 0,05	2,8	0,10 ± 0,04	2,8
5d	0,11 ± 0,04	2,9	0,10 ± 0,03	2,7
6	0,09 ± 0,04	2,7	0,09 ± 0,05	2,4
7	0,09 ± 0,03	2,1	0,12 ± 0,02	2,7
8	0,13 ± 0,04	2,4	0,15 ± 0,09	2,7
9	0,19 ± 0,04	3,2	0,23 ± 0,08	3,8

Tabelle 8: Verlauf der alpha-1-Globulinkonzentration im Plasma in g/100 ml ± SD und in % der Gesamtplasmaproteinkonzentration in den Gruppen A und B.

Tabelle 9

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A		Gruppe B	
	g/100 ml	%	g/100 ml	%
1	0,44 ± 0,12	6,8	0,47 ± 0,08	7,5
2	0,45 ± 0,11	7,3	0,52 ± 0,12	8,4
3	0,36 ± 0,01	6,9	0,38 ± 0,10	7,2
4	0,32 ± 0,05	6,2	0,35 ± 0,08	6,7
5a	0,15 ± 0,05	5,2	0,24 ± 0,11	7,2
5b	0,19 ± 0,06	6,1	0,26 ± 0,13	7,3
5c	0,19 ± 0,08	5,6	0,26 ± 0,15	7,3
5d	0,23 ± 0,07	6,2	0,26 ± 0,13	7,1
6	0,22 ± 0,11	6,3	0,25 ± 0,14	6,4
7	0,26 ± 0,07	6,4	0,31 ± 0,10	7,2
8	0,32 ± 0,10	6,0	0,38 ± 0,11	7,0
9	0,27 ± 0,06	4,6	0,33 ± 0,10	5,5

Tabelle 9: Verlauf der alpha-2-Globulinkonzentration im Plasma in g/100 ml ± SD und in % der Gesamtplasmaproteinkonzentration in den Gruppen A und B.

Tabelle 10

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A		Gruppe B	
	g/100 ml	%	g/100 ml	%
1	0,54 ± 0,12	8,4	0,53 ± 0,08	8,3
2	0,57 ± 0,14	9,2	0,60 ± 0,22	9,7
3	0,48 ± 0,14	9,3	0,49 ± 0,11	9,2
4	0,47 ± 0,08	9,1	0,49 ± 0,08	9,2
5a	0,22 ± 0,04	7,9	0,32 ± 0,10	9,4
5b	0,27 ± 0,05	8,5	0,33 ± 0,10	9,3
5c	0,29 ± 0,12	9,2	0,32 ± 0,09	9,1
5d	0,32 ± 0,10	8,9	0,33 ± 0,09	9,1
6	0,32 ± 0,10	9,1	0,37 ± 0,08	9,4
7	0,34 ± 0,08	8,4	0,40 ± 0,11	9,5
8	0,44 ± 0,11	8,3	0,49 ± 0,10	9,1
9	0,39 ± 0,10	6,6	0,41 ± 0,08	6,8

Tabelle 10: Verlauf der beta-Globulinkonzentration im Plasma in g/100 ml ± SD und in % der Gesamtplasmaproteinkonzentration in den Gruppen A und B.

Tabelle 11

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A		Gruppe B	
	g/100 ml	%	g/100 ml	%
1	1,04 ± 0,25	16,2	1,05 ± 0,34	16,5
2	1,05 ± 0,26	17,0	1,07 ± 0,33	17,4
3	0,89 ± 0,26	17,1	0,96 ± 0,41	18,1
4	0,82 ± 0,17	15,9	0,87 ± 0,28	16,6
5a	0,46 ± 0,12	16,3	0,59 ± 0,30	17,7
5b	0,55 ± 0,10	17,1	0,60 ± 0,25	16,9
5c	0,52 ± 0,20	16,7	0,62 ± 0,31	17,7
5d	0,58 ± 0,15	15,9	0,58 ± 0,30	15,8
6	0,55 ± 0,17	15,7	0,62 ± 0,29	15,8
7	0,61 ± 0,19	15,1	0,75 ± 0,25	17,6
8	0,86 ± 0,13	16,1	0,90 ± 0,31	16,7
9	0,89 ± 0,15	15,1	0,92 ± 0,30	15,3

Tabelle 11: Verlauf der gamma-Globulinkonzentration im Plasma in g/100 ml ± SD und in % der Gesamtplasmaproteinkonzentration in den Gruppen A und B.

Tabelle 12

Abnahme- zeit- punkte	Albumin		alpha-1- Globuline		alpha-2- Globuline		beta- Globuline		gamma- Globuline	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	92,8	92,2	107,7	94,4	102,3	110,6	105,6	113,2	100,1	101,9
3	81,8	81,5	92,3	72,2	81,1	80,9	88,9	92,5	85,6	91,4
4	79,2	82,2	115,4	105,5	72,7	74,5	87,0	92,5	78,8	82,9
5a	42,8	50,9	53,9	61,1	34,1	51,1	40,7	60,4	44,2	56,2
5b	48,1	54,5	69,2	55,6	43,2	55,3	50,0	62,3	52,9	57,1
5c	52,3	54,0	69,2	55,6	43,2	55,3	53,7	60,4	50,0	59,1
5d	56,3	58,2	84,6	55,6	52,3	55,3	59,3	62,3	55,8	55,2
6	55,1	62,5	69,2	50,0	50,0	53,2	59,3	69,8	52,9	59,1
7	65,0	65,0	69,2	66,7	59,1	66,0	63,0	75,5	58,7	71,4
8	84,4	79,3	100	83,3	72,7	80,9	81,5	92,5	82,7	85,7
9	97	99,8	146	128	61,4	70,2	72,2	77,4	85,6	87,6

Tabelle 12: Verlauf aller Proteinfraktionen in % ihres Ausgangswerts in den Gruppen A und B.

Tabelle 13

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A	Gruppe B
1	2,20 ± 0,19	2,18 ± 0,13
2	2,12 ± 0,17	2,12 ± 0,12
3	1,95 ± 0,11	1,95 ± 0,09
4	1,93 ± 0,15	1,89 ± 0,16
5a	1,42 ± 0,17	1,50 ± 0,12
5b	1,59 ± 0,23	1,60 ± 0,09
5c	1,58 ± 0,20	1,58 ± 0,08
5d	1,61 ± 0,29	1,66 ± 0,09
6	1,67 ± 0,14	1,68 ± 0,16
7	1,75 ± 0,17	1,74 ± 0,21
8	1,89 ± 0,16	1,91 ± 0,20
9	2,07 ± 0,19	2,05 ± 0,15

Tabelle 13: Verlauf der Gesamtplasmacalciumkonzentration in mmol/l ± SD in den Gruppen A und B.

Tabelle 14

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A	Gruppe B
1	1,26 ± 0,03	1,26 ± 0,03
2	1,25 ± 0,03	1,25 ± 0,03
3	1,22 ± 0,04	1,22 ± 0,03
4	1,20 ± 0,05	1,19 ± 0,05
5a	0,97 ± 0,02	0,79 ± 0,10
5b	1,04 ± 0,04	0,94 ± 0,06
5c	1,04 ± 0,05	0,98 ± 0,06
5d	1,06 ± 0,10	1,00 ± 0,06
6	1,05 ± 0,07	1,02 ± 0,11
7	1,04 ± 0,09	0,97 ± 0,18
8	1,07 ± 0,08	1,09 ± 0,09
9	1,19 ± 0,04	1,16 ± 0,06

Tabelle 14: Verlauf der Plasmakonzentration des ionisierten Calciums in mmol/l ± SD in den Gruppen A und B.

Tabelle 15

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A	Gruppe B
1	57,6 ± 4,18	58,0 ± 2,90
2	59,2 ± 4,05	59,0 ± 2,64
3	62,5 ± 3,82	62,9 ± 2,78
4	62,5 ± 4,21	63,3 ± 5,93
5a	69,4 ± 6,49	52,7 ± 3,83
5b	65,9 ± 8,20	59,0 ± 3,24
5c	66,5 ± 6,00	61,8 ± 3,05
5d	66,9 ± 8,18	60,6 ± 3,14
6	63,4 ± 6,13	60,7 ± 4,92
7	59,7 ± 7,05	56,0 ± 9,47
8	57,1 ± 3,90	57,6 ± 6,36
9	57,6 ± 4,35	56,9 ± 3,66

Tabelle 15: Verlauf des prozentualen Anteils des ionisierten Calciums an der Gesamtcalciumkonzentration im Plasma in % ± SD in den Gruppen A und B.

Tabelle 16

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A	Gruppe B
1	0,94 ± 0,18	0,92 ± 0,12
2	0,87 ± 0,15	0,87 ± 0,11
3	0,74 ± 0,12	0,73 ± 0,09
4	0,73 ± 0,14	0,70 ± 0,16
5a	0,44 ± 0,16	0,71 ± 0,07
5b	0,56 ± 0,21	0,65 ± 0,07
5c	0,54 ± 0,16	0,61 ± 0,06
5d	0,55 ± 0,22	0,65 ± 0,07
6	0,62 ± 0,14	0,67 ± 0,15
7	0,71 ± 0,17	0,77 ± 0,20
8	0,80 ± 0,14	0,82 ± 0,21
9	0,88 ± 0,17	0,89 ± 0,13

Tabelle 16: Verlauf der Plasmakonzentration des nicht ionisierten Calciums in mmol/l ± SD in den Gruppen A und B.

Tabelle 17

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A	Gruppe B
1	0,094 $\pm$ 0,074	0,065 $\pm$ 0,039
2	0,086 $\pm$ 0,060	0,068 $\pm$ 0,026
3	0,088 $\pm$ 0,060	0,074 $\pm$ 0,022
4	0,108 $\pm$ 0,071	0,114 $\pm$ 0,050
5a	0,090 $\pm$ 0,028	0,801 $\pm$ 0,191
5b	0,081 $\pm$ 0,019	0,401 $\pm$ 0,058
5c	0,078 $\pm$ 0,021	0,253 $\pm$ 0,093
5d	0,080 $\pm$ 0,014	0,213 $\pm$ 0,069
6	0,094 $\pm$ 0,031	0,193 $\pm$ 0,077
7	0,193 $\pm$ 0,154	0,219 $\pm$ 0,120
8	0,294 $\pm$ 0,118	0,206 $\pm$ 0,068
9	0,072 $\pm$ 0,030	0,070 $\pm$ 0,021

Tabelle 17: Verlauf der Plasmacitratkonzentration in mmol/l $\pm$ SD in den Gruppen A und B.

Tabelle 18

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A	Gruppe B
1	7,41 $\pm$ 0,02	7,42 $\pm$ 0,04
2	7,42 $\pm$ 0,03	7,42 $\pm$ 0,03
3	7,42 $\pm$ 0,05	7,44 $\pm$ 0,03
4	7,40 $\pm$ 0,05	7,41 $\pm$ 0,03
5a	7,45 $\pm$ 0,08	7,40 $\pm$ 0,04
5b	7,37 $\pm$ 0,06	7,36 $\pm$ 0,05
5c	7,40 $\pm$ 0,05	7,39 $\pm$ 0,07
5d	7,34 $\pm$ 0,08	7,37 $\pm$ 0,08
6	7,37 $\pm$ 0,06	7,38 $\pm$ 0,07
7	7,39 $\pm$ 0,07	7,37 $\pm$ 0,05
8	7,39 $\pm$ 0,04	7,39 $\pm$ 0,06
9	7,43 $\pm$ 0,06	7,44 $\pm$ 0,05

Tabelle 18: Verlauf des pH-Werts $\pm$ SD im arteriellen Vollblut in den Gruppen A und B.

Tabelle 19

Abnahmezeitpunkte	Gruppe A	Gruppe B
1	37,0 $\pm$ 0,0	37,0 $\pm$ 0,0
2	37,0 $\pm$ 0,0	37,0 $\pm$ 0,0
3	35,1 $\pm$ 0,6	34,9 $\pm$ 0,5
4	34,8 $\pm$ 0,6	34,8 $\pm$ 0,5
5a	32,4 $\pm$ 2,0	31,5 $\pm$ 1,1
5b	30,7 $\pm$ 2,9	29,8 $\pm$ 1,7
5c	34,3 $\pm$ 1,1	33,4 $\pm$ 1,9
5d	33,6 $\pm$ 3,5	32,1 $\pm$ 2,6
6	35,9 $\pm$ 0,6	35,9 $\pm$ 0,4
7	35,5 $\pm$ 0,7	35,6 $\pm$ 0,7
8	35,9 $\pm$ 1,1	36,1 $\pm$ 0,8
9	37,5 $\pm$ 0,5	37,6 $\pm$ 0,3

Tabelle 19: Verlauf der Körpertemperatur in Grad Celsius $\pm$ SD in den Gruppen A und B.

Lebenslauf

Kay Michael Andreas Krüger-Franke

Ich wurde am 19.9.1957 als Sohn des Public-Relations-Beraters Hans Krüger-Franke und seiner Ehefrau Margot, geb. Wieser, in München geboren.

Von 1964 bis 1968 besuchte ich die Volksschule in Grünwald, ab 1968 das Albert-Einstein-Gymnasium in München wo ich 1977 mit dem Abitur abschloß. Im Wintersemester 1977/78 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Das 3. Staatsexamen bestand ich im Mai 1984 und erhielt noch im selben Monat die Approbation.

Vom 1. August 1984 bis 31. Oktober 1986 arbeitete ich als chirurgi-Assistenzarzt in der Sana-Klinik in München. Seit dem 1. November 1986 bin ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Pathologischen Institut der Ludwigs-Maximilians-Universität München tätig.

Seit September 1985 bin ich mit Elisabeth Krüger-Franke, geb. Königbauer verheiratet.

